

**Prognostischer Wert von
prätherapeutisch erhobenen
Laborparametern bei Patienten mit
Kopf-Hals-Tumoren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Franziska Peter, geb. Undeutsch
geboren am 05. Januar 1986 in Meerane

Gutachter:

1. Prof. Dr. Guntinas-Lichius
2. PD Dr. Dr. Kiehntopf
3. Prof. Dr. Klusmann

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. November 2013

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
μmol/l	Mikromol pro Liter
μmol/l.s	Mikromol pro Liter und Sekunde
Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index (Einheit kg/m ²)
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives-Protein
CT	Chemotherapie
CUP	cancer unknown primary
d	Tag
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Ery	Erythrozyten
et al.	et alii
g	Gramm
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GGT/Gamma-GT	γ-Glutamyl-Transferase
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter (10 ⁹ Zellen pro Liter)
Hb	Hämoglobin
HIF-1	hypoxia-inducible-factor-1
Hk	Hämatokrit
HNC	Head-Neck-Cancer
HNO	Hals-Nasen-Ohren

HPV	humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
Hst	Harnstoff
i.S.	im Serum
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
J	Jahre
K	Kalium
kg	Kilogramm
Krea	Kreatinin
Leuko	Leukozyten
M	Fernmetastasen
m	Meter
M+	Fernmetastasen positiv
M0	kein Anzeichen für Fernmetastasen
Max	Maximum
Min	Minimum
mmol/l	Millimol pro Liter
Mo	Monate
n	Anzahl
N	regionäre Lymphknoten
N+	Lymphknotenmetastasen positiv
N0	kein Hinweis auf Lymphknotenbefall
Na	Natrium
NR	Nichtraucher
NSAR	nichtsteroidale Anti-Rheumatika
o.g.	oben genannt
OP	Operation
OS	Overall-survival (Gesamtüberleben)
p16 ^{INK4a}	Protein 16 INK4a
Patienten-ID	Patientenidentifikationsnummer
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
Pkt	Punkte

pRb	Retinoblastoma-Protein
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
py	packyears (= Packungsjahre)
Ref	Referenz
RFS	Recurrence-free-survival (Rezidiv-freies Überleben)
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
sek	Sekunden
sog.	sogenannt
StGB	Strafgesetzbuch
T 1/2	T-Stadium 1 und 2 (kleine Tumorausdehnung)
T 3/4	T-Stadium 3 und 4 (große Tumorausdehnung)
T	Primärtumorausdehnung
Tab.	Tabelle
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
Thrombo	Thrombozyten
TNF- α	Tumor-Necrosis-Faktor- α
TZ	Thrombinzeit
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKJ	Universitätsklinikum Jena
V.a.	Verdacht auf
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1.Zusammenfassung.....	1
2.Einleitung.....	3
4.2.Datenerhebung.....	23
5.3.1.Kaplan-Meier-Analyse der Komorbiditäten.....	46
5.3.3.Univariate Analyse der onkologischen Parameter.....	51
5.3.4.Kaplan-Meier-Analyse der Laborwerte.....	52
5.3.5.Cox-Regressionsanalyse der Laborwerte.....	56
5.3.6.Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analysen.....	61
5.4.Multivariate Analysen.....	63
5.4.1.Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	63
5.4.2.Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	66
5.4.3.Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	68
5.4.4.Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	70
5.4.5.Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analysen.....	72
6.1.Methodikdiskussion.....	73
8.Literaturverzeichnis.....	78
Ehrenwörtliche Erklärung.....	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Paramedianer Sagittalschnitt im Kopf-Hals-Bereich (Schottler 2008).....	5
Abbildung 2: Screen-Shot der Datenbank (SPSS 18.0).....	24
Abbildung 3: Darstellung der Berechnung des multivariaten Cox-Regressionsmodells.....	29
Abbildung 4: Altersgruppen der Patienten bezüglich Geschlechterverteilung (n=270).....	30
Abbildung 5: Body-Mass-Index bezüglich der Gruppen Unter- (BMI < 18,5 kg/m ²), Normal- (BMI 18,5 – 25 kg/m ²) und Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²) (n=270).....	31
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Charlson-Komorbiditätsindex nach Punkten (n=270)...	31
Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung des Alkoholkonsums der Patienten in g/d (n=270, Median = 20 g/d)).....	32
Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung des Nikotinkonsums der Patienten in „pack years“ (n=270, Median = 25 py).....	32
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der HNO-Tumor-Lokalisationen (n=270).....	34
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der TNM- und UICC-Stadien der Patienten (n=270).....	35
Abbildung 11: Boxplot Recurrence-free- und Overall-survival der Patienten (n=270).....	36
Abbildung 12: Signifikante Laborparameter (normgeteilt) aus dem Bereich „Blutbild“ bezogen auf onkologische Parameter.....	39
Abbildung 13: Signifikanzen des mediangeteilten Erythrozytenwertes bezüglich onkologischer Parameter.....	41
Abbildung 14: Signifikanzen für Harnstoff (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter.....	43
Abbildung 15: Signifikanzen des Laborparameters CRP (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter.....	44
Abbildung 16: Signifikanzen des Laborparameters PTT (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter.....	46
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenszeit-Diagramme der drei signifikanten Komorbiditäts-Parameter bezüglich Overall-survival (OS): Charlson-Komorbiditätsindex, Alkoholkonsum (mediangeteilt) und Nikotinkonsum (mediangeteilt).....	48
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Diagramm des onkologischen Parameters „T-Stadium“ bezüglich Overall-survival (OS), p=0,001.....	52
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Diagramme der signifikanten normgeteilten Laborwerte Erythrozyten, CRP und ASAT bezüglich Overall-survival (OS).....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenzen der einzelnen Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereiches und deren 5-Jahres-Überlebensraten (%) im Jahr 2005 in Thüringen.....	4
Tabelle 2: Charlson-Komorbiditätsindex.....	25
Tabelle 3: Deskriptive Übersicht der prätherapeutisch erhobenen Laborwerte.....	33
Tabelle 4: Übersicht über T- und N-Stadien und deren Verteilung.....	35
Tabelle 5: Signifikanz der Komorbiditäten bezogen auf onkologische Parameter (n=270).....	38
Tabelle 6: Kaplan-Meier-Analyse der Komorbiditätsparameter bezüglich Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS).....	47
Tabelle 7: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäts-Parameter bezogen auf Overall-survival (OS).....	49
Tabelle 8: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäts-Parameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	50
Tabelle 9: Kaplan-Meier-Analyse und Mann-Whitney-U-Test der onkologischen Parameter bezüglich Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS).....	51
Tabelle 10: Kaplan-Meier-Analyse der normgeteilten Laborparameter bezogen auf Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS).....	52
Tabelle 11: Kaplan-Meier-Analyse der mediangeteilten Laborparameter bezogen auf Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS).....	55
Tabelle 12: Univariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	57
Tabelle 13: Univariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	58
Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	58
Tabelle 15: Univariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	59
Tabelle 16: Signifikante normgeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Overall-survival (OS).....	63
Tabelle 17: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	64
Tabelle 18: Signifikante normgeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	66
Tabelle 19: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	67
Tabelle 20: Signifikante mediangeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Overall-survival (OS).....	68
Tabelle 21: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS).....	68

Tabelle 22: Signifikante mediangeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	70
Tabelle 23: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS).....	70

1. Zusammenfassung

Kopf-Hals-Tumoren sind mit ca. 650 000 Neuerkrankungen pro Jahr und ca. 350 000 Todesfällen pro Jahr weltweit eine wichtige Tumorentität. Unter den Kopf-Hals-Tumoren wird eine Vielzahl von verschiedenen Tumorlokalisationen subsummiert. Das erschwert die Analyse von Überlebensdaten und die korrekte Identifizierung von Prognosefaktoren. Obwohl Laborwerte in vielen klinischen Studien zu Kopf-Hals-Tumoren bei den Einschlusskriterien eine wichtige Rolle spielen, gibt es nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Rolle des prätherapeutisch erhobenen Laborprofils als prognostischem Marker für das Outcome beschäftigen. Wenn überhaupt, dann wurden oft nur wenige, ausgewählte Parameter untersucht, nicht das gesamte Spektrum des Routine-Laborprofils, welches üblicherweise bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhoben wird.

Diese Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der Frage, inwieweit Abweichungen von der Norm bei dem prätherapeutisch erhobenen Routine-Laborprofil als indirekter Ausdruck der Komorbidität sowie die klinische Komorbidität selbst eine prognostische Relevanz für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren haben.

Hierzu wurden retrospektiv Daten von 270 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, speziell mit neu aufgetretenen Plattenepithelkarzinomen, erhoben, die im Zeitraum von 2001 bis 2006 am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten endete 2008, um den prognostischen Wert der prätherapeutisch erhobenen Laborwerte und der Komorbidität anhand des onkologischen Outcomes, repräsentiert durch Overall-survival und Recurrence-free-survival, abschätzen zu können. Die statistische Auswertung der einzelnen Laborparameter und der Komorbidität erfolgte anhand der Verwendung von Chi-Quadrat-Tests, Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen und Cox-Regressionsanalysen. Zunächst erfolgte die univariate Auswertung der Daten, eine weiterführende Untersuchung der signifikanten Ergebnisse erfolgte anhand der multivariaten Analyse.

In der Untersuchung wiesen Patienten mit einem Alkoholkonsum über 20g/d, einem Nikotinabusus von über 25 py und/oder einen Charlson-Komorbiditätsindex über 3 Punkten, d.h. mit schwerwiegenden Nebenerkrankungen, eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit und eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit auf.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in anderen Untersuchungen. Diese drei o.g. Parameter wurden zusammen mit dem Vorliegen eines T3/4 – Stadiums, welches ebenfalls Risiko für kürzere Overall- und Recurrence-free-survival-Zeiten ist, als in ihrer Signifikanz stabile Parameter für die Berechnung der multivariaten Analyse verwendet.

Bei Untersuchung der Laborparameter fiel auf, dass Patienten mit laborchemischen Hinweisen auf eine Anämie (erniedrigte Erythrozytenkonzentration, Hämoglobin oder Hämatokrit), mit erhöhten Entzündungsparametern (erhöhtes CRP oder Leukozyten) und mit erhöhten Leberwerten (v.a. erhöhte ASAT oder Gamma-GT) ein signifikant höheres Ereignisrisiko hatten. Diese Patienten verstarben früher, hatten somit ein signifikant kürzeres Overall-survival, oder hatten früher ein Tumor-Rezidiv und damit ein signifikant kürzeres Recurrence-free-survival. Auch diese Ergebnisse lassen sich in jüngeren Studienergebnissen wiederfinden. Bezüglich der anderen untersuchten Laborparameter, z.B. aus dem Bereich der Elektrolyte oder der Gerinnung, fanden sich keine eindeutigen und stabilen signifikanten Ergebnisse.

Nachdem die o.g. signifikanten Parameter multivariat analysiert wurden, kristallisierten sich vor allem eine Erhöhung des Entzündungsparameters CRP, ein niedriger Hämatokrit als Zeichen einer möglichen Anämie und eine Erhöhung der ASAT als Zeichen einer potentiellen Leberschädigung als prognostisch signifikante Marker heraus. Patienten mit einem oder mehreren dieser pathologischen Parameter wiesen ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben und ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben auf.

Diese festgestellte signifikante prognostische Bedeutung der Komorbidität und einiger Laborparameter bestätigt Ergebnisse von anderen Studien und zeigt, dass die Komorbidität der Patienten und prätherapeutisch pathologische Laborwerte eine hohe prognostische Relevanz haben können. Besonders ein hoher Charlson-Komorbiditätsindex, eine Anämie, die Erhöhung des unspezifischen Entzündungsparameters CRP und pathologisch erhöhte Leberfunktionswerte scheinen hier für das Outcome bezüglich Overall- und Recurrence-free-survival eine Rolle zu spielen. In Zukunft sind hier zusätzlich prospektive Untersuchungen notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie der Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren sind mit ca. 650 000 Neuerkrankungen und ca. 350 000 Todesfällen pro Jahr weltweit relativ selten. Zudem gibt es innerhalb dieser Tumorgruppe eine Vielzahl von Entitäten, die daraus resultieren, dass Tumoren in jedem Gewebe des Kopf-Hals-Bereiches entstehen können (Parkin et al. 2005). Aufgrund dieser geringen Fallzahlen in den einzelnen Tumorentitäten ist es schwierig, Überlebensdaten auszuwerten und Prognosefaktoren zu identifizieren (Davies und Welch 2006). Aktuelle Daten für Deutschland findet man unter anderem in Veröffentlichungen und Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID).

Laut den Schätzungen der GEKID und dem Robert-Koch-Institut (RKI) von 2006 erkrankten in Deutschland im Jahr 2002 ca. 430 000 Menschen an Krebs und 210 000 Menschen verstarben an den Folgen einer Tumorerkrankung (Bertz J 2006). Damit stellen laut dem Statistischen Bundesamt Deutschland Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauferkrankungen dar.

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland bei der männlichen Bevölkerung 7930 Krebsneuerkrankungen in Mundhöhle und Rachen registriert, womit Mundhöhlen- und Rachenkarzinome an 7. Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern rangieren. Diese Lokalisation nimmt bei der weiblichen Bevölkerung Deutschlands mit 2930 Krebsneuerkrankungen im Jahr 2006 die 16. Stelle ein. Beim Larynxkarzinom wurden in der männlichen Bevölkerung 3430, bei der weiblichen Bevölkerung 460 Neuerkrankungen im Jahr 2006 in Deutschland erfasst. Damit entspricht diese Tumorlokalisation in der Häufigkeit ihres Auftretens dem Platz 15 bei Männern und dem Platz 19 bei Frauen (Husmann G 2010).

Laut der vom Statistischen Bundesamt ermittelten Krebssterbefälle für das Jahr 2006 in Deutschland standen Mundhöhlen- und Rachenkarzinome mit 3623 Todesfällen bei Männern an 9. Stelle der Häufigkeiten der Sterbefälle aller Tumorlokalisationen. Bei Frauen betrug die Zahl der Krebssterbefälle dieser Lokalisation 1111, womit sie sich hier an 14. Stelle der Häufigkeiten der Sterbefälle aller Tumorlokalisationen befindet. Für das Larynxkarzinom wurden bei Männern 1351 Sterbefälle ermittelt, bei Frauen 226. Damit befindet sich das Larynxkarzinom bei den Häufigkeiten der Sterbefälle aller Tumorlokalisationen an 13. Stelle bei Männern und an 18. Stelle bei Frauen.

In aktuellen Untersuchungen des Thüringer Krebsregisters finden sich für das Jahr 2005 folgende Zahlen für die einzelnen Kopf-Hals-Tumorentitäten (Guntinas-Lichius et al. 2010):

Tabelle 1: Inzidenzen der einzelnen Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereiches und deren 5-Jahres-Überlebensraten (%) im Jahr 2005 in Thüringen

	Inzidenz (/100 000/Jahr)		5-Jahres-Überlebensrate (%)
	Männer	Frauen	
Mundhöhle	6,52	2,03	42,6
Oropharynx	8,96	1,52	45,9
Hypopharynx	4,44	0,76	27,2
Larynx	6,96	0,76	57,3
Gesamt	29,75	6,16	46,8

Die Untersuchung des Thüringer Krebsregisters erfolgte für die Jahre 1996 bis 2005. In diesem Zeitraum stieg die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren signifikant von 23,21 auf 29,75/100 000/Jahr an, was vor allem bei Männern durch eine Zunahme der Tumoren in Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und der Speicheldrüsen und bei Frauen durch eine Zunahme der Tumoren in Mundhöhle und Hypopharynx zu erklären ist. Trotz einem auch in Thüringen signifikant zunehmenden Trend zur multimodalen Tumorthherapie konnte in dieser Untersuchung keine wesentliche Änderung bzw. Verbesserung des Outcomes festgestellt werden (Guntinas-Lichius et al. 2010).

Auch deutschlandweit sind laut GEKID geschlechtsspezifische Unterschiede beim Verlauf von Inzidenz und Mortalität bei Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen erkennbar: Bis zum Ende der 1990er Jahre nahm die Rate der Krebsneuerkrankungen und Sterbefälle bei Frauen deutlich zu, seitdem bleibt sie relativ konstant. Bei Männern war bis Anfang der 1990er Jahre ebenfalls ein deutlicher Anstieg von Inzidenz und Mortalität dieser Lokalisation zu verzeichnen. Danach kam es in den alten Bundesländern zu einem Erkrankungsrückgang um bis zu 25%, während in den neuen Bundesländern weiterhin ein Anstieg der Erkrankungs- und Sterberaten zu erkennen ist.

Auch beim Larynxkarzinom finden sich hier Unterschiede: So haben Frauen zwar insgesamt deutlich niedrigere Neuerkrankungszahlen als Männer, aber seit den 1980er Jahren fand sich ein deutlicher Inzidenzanstieg um fast 50%. In der männlichen

Bevölkerung haben seit 1980 die Erkrankungsraten um ca. 1/3, die Sterberaten um 25% abgenommen (Husmann G 2010).

2.2. Anatomie

Krebserkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches umfassen bösartige Neubildungen der Lippen (Ober- und Unterlippe), der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx, der Nasenhöhlen (Nasenhaupt- und -nebenhöhlen), des Nasopharynx, des Larynx (Supraglottis, Glottis, Subglottis), der großen Speicheldrüsen (Gl. parotis, Gl. submandibularis, Gl. sublingualis) und der Schilddrüse (Wittekind und Meyer 2010). Einen Überblick über die anatomischen Verhältnisse dieses Bereiches gibt die folgende Abbildung:

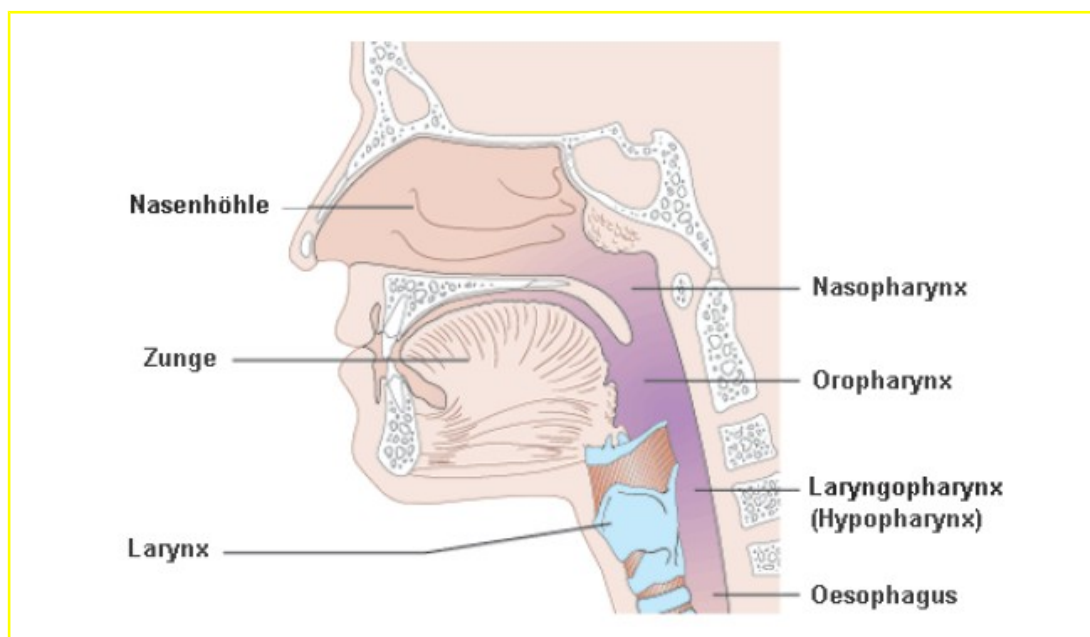


Abbildung 1: Paramedianer Sagittalschnitt im Kopf-Hals-Bereich (Schottler 2008)

Die weiteren Ausführungen beziehen sich lediglich auf Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx, da nur diese Lokalisationen in unsere Untersuchung einfließen.

2.3. Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches entwickeln sich über einen mehrstufigen Prozess aus histologisch definierten Vorstufen. Diese wiederum entstehen zeitabhängig über eine Akkumulation von genetischen Veränderungen (Weber und Tannapfel 2002). Dabei sind multiple Auslöser bekannt, die bei der Entstehung der Kopf-Hals-Tumoren eine Rolle spielen. Als exogene Hauptrisikofaktoren gelten Alkohol

und Tabakrauch, die beide dosisabhängig toxisch auf das Plattenepithel wirken. Sie verursachen auf histologischer Ebene eine Entzündung und auf molekularbiologischer Ebene DNA-Veränderungen, die zumindest zeitweise durch Regenerationsprozesse und DNA-Reparaturmechanismen ausgeglichen werden können. Bei weiterem Einwirken der Noxen erschöpfen sich diese zelleigenen Mechanismen und es entstehen genetische Schäden, die automatisch auf die neu gebildeten Tochterzellen übergehen. Damit ist der genetische Schaden fixiert und irreversibel (Bartsch 2000, Bartsch et al. 1998).

Hoher Alkoholkonsum gilt sowohl allein (Hashibe et al. 2007, IARC 1988), als auch in Zusammenarbeit mit Nikotin (Hashibe et al. 2009) als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Kopf-Hals-Tumoren. Der genaue Wirkmechanismus ist dabei noch nicht vollständig erforscht, aber man vermutet entweder direkte karzinogene Einflüsse des Ethanol auf die Schleimhaut und/oder indirekt verstärkende Effekte für andere Karzinogene (z.B. Tabakrauch) (IARC 1988, Blot 1999, Ogden und Wight 1998). Dieser Effekt des Ethanol auf die Schleimhaut scheint sich insofern zu bestätigen, dass Patienten mit hohem Alkoholkonsum, aber ohne Nikotinkonsum, häufiger Karzinome im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx als im Larynx aufweisen. Die Schleimhäute von Mundhöhle und Pharynx haben beim Schluckvorgang direkten Kontakt mit dem Ethanol, während beim Larynx nur Teile der Supraglottis und des Epilarynx betroffen sind (Purdue et al. 2009). Auch Tabakrauch zeigt sich sowohl allein als auch in Zusammenarbeit mit Alkohol als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Kopf-Hals-Tumoren (Lee et al. 2009, Freedman et al. 2007). Dabei scheint vor allem das Karzinomrisiko für Hypopharynx und Larynx stärker erhöht zu sein als für Mundhöhle und Oropharynx (Lee et al. 2009, Hashibe et al. 2007, Vineis et al. 2004). Auch Kautabak, wie z.B. in Indien verbreitet, wurde als Risikofaktor vor allem für Hypopharynx-Karzinome identifiziert (Sapkota et al. 2007). Eine große Studie wertete Daten aus 17 Fall-Kontroll-Studien aus Europa und Amerika aus, um die Interaktion zwischen Alkohol und Tabakrauch bezüglich des Risikos für Kopf-Hals-Karzinome zu analysieren. Dabei wurde deutlich, dass der Einfluss der beiden Noxen in Kombination um ein Vielfaches höher ist als die Wirkung einer Noxe allein. Dieser Effekt war bei Männern deutlich ausgeprägter als bei Frauen (Hashibe et al. 2009). Alkohol scheint die Permeabilität der oralen Mukosa für Verbrennungsprodukte des Tabaks zu erhöhen und somit den karzinogenen Effekt des Rauchens deutlich zu verstärken (Squier et al. 1986, Du et al. 2000).

Als weiterer Risikofaktor gilt die HPV-Infektion (Miller und Johnstone 2001). Molekulare Untersuchungen weisen v.a. auf die Rolle von HPV-16 in der Pathogenese der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches (Gillison et al. 2000), besonders der Oropharynx- bzw. Tonsillenkarzinome (Gillison 2004), hin. Der Einfluss einer oralen HPV-Infektion auf die Tumorentwicklung im Kopf-Hals-Bereich ist schon seit vielen Jahren bekannt (zur Hausen 2009). Eine schwedische Studie zeigte nun, dass die Anzahl der HPV-positiven Tonsillenkarzinome in den letzten Jahrzehnten in Stockholm deutlich angestiegen ist. Waren 1970 noch 23% der Tonsillenkarzinome HPV-positiv, so wurde jetzt in 93% der Fälle HPV-positive Tumor-DNA gefunden. Außerdem waren diese Patienten durchschnittlich 10 Jahre jünger als die Patienten mit den o.g. Risikofaktoren Rauchen und Alkohol (Nasman et al. 2009). Auch eine Thüringer Untersuchung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches erbrachte in 76% HPV-positive Tumor-DNA im Bereich der Tonsillen. Dabei wurde in über 90% der Fälle HPV-16 nachgewiesen (Glombitza et al. 2010). In weiteren Studien wurde bereits festgestellt, dass Patienten mit nachgewiesenen HPV-positiven Karzinomen meist ein anderes Risikoprofil aufweisen, als Patienten mit HPV-negativen Karzinomen (Gillison et al. 2008). Bei HPV-positiven Karzinomen liegt oft eine orale HPV-16-Infektion vor, die wahrscheinlich durch sexuellen Kontakt übertragen wird (D'Souza et al. 2007). Ob Marihuana-Konsum bei dieser Gruppe einen Risikofaktor darstellt, ist noch umstritten (Gillison et al. 2008, Hashibe et al. 2005, Rosenblatt et al. 2004, Llewellyn et al. 2004). HPV-negative Karzinome hingegen haben die klassischen Risikofaktoren Alkoholkonsum, Rauchen und eine schlechte Mundhygiene (Gillison et al. 2008). Zusammenfassend kann man sagen, dass es sich bei den HPV-positiven Karzinomen wahrscheinlich um eine eigene Tumorentität handelt, die sich hinsichtlich Tumormorphologie (Wilczynski et al. 1998), Ätiologie und Risikofaktoren, Expression von Zellzyklusproteinen und ihrer Prognose von den HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches unterscheidet (Klussmann et al. 2004, Klussmann et al. 2003a, Will et al. 2006).

Auch die Ernährung scheint bei der Karzinomentstehung im Kopf-Hals-Bereich eine wichtige Rolle zu spielen. Schlechte Ernährungsgewohnheiten, charakterisiert durch geringen Konsum von Obst und Gemüse und hohen Konsum von Fleisch und Fett, gehen mit höheren Erkrankungsraten von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich einher (Kreimer et al. 2006, Franceschi et al. 1999, Levi et al. 1998, Freudenheim et al. 1992, Oreggia et

al. 2001). Die IARC (International Agency for Research on Cancer) berichtete von einem signifikant reduziertem Risiko für Kopf-Hals-Karzinome bei einem hohen Obst- und Gemüse-Konsum (Riboli und Norat 2003). Allerdings ist bisher unklar, ob dieser Effekt als weiterer unabhängiger Risikofaktor angesehen werden kann, oder ob er im Zusammenhang mit den bekannten Risikofaktoren Alkohol und Rauchen steht, da bekannt ist, dass Menschen mit Alkohol- und/oder Nikotinabusus im Allgemeinen weniger Obst und Gemüse zu sich nehmen (La Vecchia et al. 1992). Ähnliche Erkenntnisse wurden bereits bei anderen Karzinomarten, z.B. beim Kolorektalen Karzinom (Fernandez et al. 1996, Fernandez et al. 2000), beim Magenkarzinom (La Vecchia et al. 1997) und beim Mammakarzinom (Franceschi et al. 1995) gewonnen. Der antioxidative und mögliche antikarzinogene Effekt von Obst und Gemüse wird den hohen Konzentrationen an verschiedenen Spurenelementen und anderen Verbindungen, z.B. Karotinoiden, Vitamin C und E, Flavonoiden und Phytosterolen zugeschrieben (Potter und Steinmetz 1996).

Ein weiterer Ernährungsaspekt, der allerdings noch wenig untersucht ist, ist der Einfluss des Eisenstoffwechsels. Eisen ist für uns ein wesentlicher Nährstoff und ein Eisenmangel ist weltweit eine häufige Form der Malnutrition (Richie et al. 2008). Eine verminderte Eisenaufnahme wurde erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts in Schweden mit einer erhöhten Inzidenz von Karzinomen des oberen Verdauungstraktes bei Frauen in Verbindung gebracht (Wynder et al. 1957). Bei vielen dieser Frauen wurde das Plummer-Vinson-Syndrom festgestellt. Hierunter versteht man einen Komplex trophischer Störungen mit Mundwinkelrhagaden, Zungenbrennen und Dysphagie, der auf einem Eisenmangel beruht (Novacek 2006). Als Konsequenz wurde in Schweden die Anreicherung des Speisemehls mit Eisen eingeführt. Danach kam es zu einem deutlichen Rückgang der Mundhöhlen-Karzinome (Larsson et al. 1975).

Trotz der wenigen Untersuchungen zu diesem Thema fanden verschiedene Studien auch in anderen Ländern eine Korrelation zwischen verringerter Eisenaufnahme und dem Risiko für Mundhöhlen-Karzinome (Petridou et al. 2002, Negri et al. 2000, Rogers et al. 1993). Eine mögliche Ursache für Eisenmangel als Risikofaktor könnte die Entstehung von oxidativem Stress, z.B. durch die Produktion freier Radikale sein (Halliwell 1994). Oxidativer Stress selbst wurde in verschiedenen Studien mit Eisenmangelanämie (Vives Corrons et al. 1995, Kumerova et al. 1998, Macdougall 1972) und auch mit der Entwicklung von Mundhöhlen-Karzinomen assoziiert (Huang et al. 2007, Stich und Anders 1989, Subapriya et al. 2002, Zain 2001), während eine Ernährung, die reich an

antioxidativen Stoffen ist, mit einem geringeren Karzinomrisiko verbunden zu sein scheint (Riboli und Norat 2003). Eine amerikanische Fall-Kontroll-Studie erbrachte 2008 ähnliche Ergebnisse: ein nicht-anämischer Eisenmangel war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Mundhöhlen-Karzinome assoziiert. Der Effekt war bei Nichtrauchern ausgeprägter als bei Rauchern, was für Eisenmangel als unabhängigen Risikofaktor spricht (Richie et al. 2008).

Auch eine schlechte Mundhygiene scheint das Risiko für Kopf-Hals-Karzinome – speziell aber für Mundhöhlen-Karzinome – zu erhöhen (Meurman 2010). Es ist bekannt, dass bei bestehender Parodontitis das Risiko für Mundhöhlen-Karzinome, besonders für schlecht differenzierte Karzinome, erhöht ist. Diesen Effekt findet man sowohl bei Patienten mit Alkohol- und Tabakkonsum, als auch bei Patienten, die keinen von beiden Risikofaktoren aufweisen (Tezal et al. 2009). Spezielle Bakterien der Mundhöhle scheinen in der Karzinogenese eine Rolle zu spielen (Narikiyo et al. 2004), wobei der genaue Mechanismus jedoch unklar ist. Es gibt verschiedene Hypothesen zum karzinogenen Effekt dieser Bakterien, z.B. die Fähigkeit zur Induktion von Zellproliferation, zur Hemmung der Apoptose, zum Eingreifen in die zelluläre Signaltransduktion und als Beschleuniger des Tumorwachstums (Lax und Thomas 2002). Einige Mikroorganismen haben außerdem die Fähigkeit, Alkohol in Acetaldehyd mit seinen karzinogenen Eigenschaften umzuwandeln (Meurman und Uttamo 2008). Hier findet man auch eine Verbindung zu den Hauptrisikofaktoren Alkohol und Tabakrauch: die Acetaldehyd-Konzentration im Speichel ist bei Patienten mit Alkoholkonsum und/oder Nikotinkonsum signifikant im Verhältnis zu zunehmend schlechter Mundhygiene erhöht (Homann et al. 2000).

2.4. Prognosefaktoren für Kopf-Hals-Tumoren

Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für Overall- und Recurrence-free-survival ist das klinische Tumorstadium des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnose (Kowalski und Carvalho 2001, Janot et al. 1996, Ildstad et al. 1989). Dieser Faktor kann durch verschiedene klinische und soziodemografische Faktoren beeinflusst werden. So lautet eine Hypothese, dass eine mögliche Zeitverzögerung in der Diagnostik zu einer schlechteren Prognose führt (Kowalski und Carvalho 2001, Allison et al. 1998b). Diese Zeitverzögerung kann durch den Patienten entstehen, z.B. weil dieser den Arzt zu spät aufsucht. Ursachen können das fehlende Bemerken der klinischen Tumorsymptomatik oder eine mangelnde ärztliche Versorgungsmöglichkeit sein (Kerdpon und Sriplung 2001, Amir et al. 1999). Natürlich kann es auch seitens des konsultierten Arztes zur Diagnoseverzögerung kommen (Rubright et al. 1996, Elwood und Gallagher 1985): Dieser könnte die Symptome oder Veränderungen ebenfalls nicht bemerken bzw. könnten die Symptome unauffällig oder schwer zu deuten sein (Allison et al. 1998a, Hollows et al. 2000). Es gibt aber auch Untersuchungen, in denen diese Zeitverzögerungen durch Arzt oder Patient keine Korrelation zu einer schlechteren Prognose aufweisen (Wildt et al. 1995). Ursache dafür können Verzerrungen der Untersuchungen sein, da Patienten mit schnell wachsenden Tumoren zwar schneller aber auch in höheren Tumorstadien diagnostiziert werden und Patienten mit langsam wachsenden Tumoren trotz längeren Verzögerungen bis zur Diagnose meist noch in frühen Stadien diagnostiziert werden (Carvalho et al. 2002).

Es ist bekannt, dass die Prognose von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren außerdem vom Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen abhängig ist (Shah 1990, Layland et al. 2005). Preuss et al. stellten fest, dass der Lymphknotenstatus das klinische Hauptkriterium für das Outcome dieser Patienten sein könnte (Preuss et al. 2007). Lymphknotenmetastasen scheinen besonders bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx mit einer schlechteren Prognose zu korrelieren (Boyle et al. 1990, Hindle und Nally 1991), wobei vor allem die Anzahl der positiven Lymphknoten, das Level, in dem diese sich befinden, und das zusätzliche Vorhandensein von Fernmetastasen eine Rolle spielen (Woolgar et al. 1995).

Auch Fernmetastasen allein stellen einen ungünstigen Prognosefaktor für das Überleben dar (Preuss et al. 2007). Der TNM-Status zum Zeitpunkt der Diagnose scheint also ein wichtiges Kriterium für das Überleben der Patienten zu sein (Sundaram et al. 2005, Perez et al. 1998), wobei das Outcome für Patienten in den Stadien 3 und 4 zum

Diagnosezeitpunkt deutlich schlechter ist als für Patienten in den niedrigeren Tumorstadien (Cerezo et al. 1992, Ahmed et al. 2000).

Desweiteren sind natürlich auch die pathologischen Eigenschaften des Primärtumors, wie z.B. seine histologische Struktur und postoperativ der Status der Resektionsränder von prognostischer Bedeutung (Woolgar et al. 1995).

Das Alter des Patienten gilt als weiterer Prognosefaktor: je älter der Patient, desto schlechter ist, wie auch bei anderen Krebserkrankungen, die Überlebenszeitprognose (Davidson et al. 2001, Rubright et al. 1996).

Auch eine unzureichende Mundhygiene mit schlechtem Zahnstatus ist mit einer schlechteren Prognose korreliert (Rubright et al. 1996). Hingegen findet sich bei Patienten mit hohem sozioökonomischem Status, geringem Alkoholkonsum und einer regelmäßigen Zahnvorsorge meist ein deutlich früherer Diagnosezeitpunkt mit eventuell besserer Prognose (Elwood und Gallagher 1985).

Prognostische Aussagen bezüglich der verschiedenen angewandten Therapieschemata zu machen ist schwierig. Die Überlebenszeitprognose von Kopf-Hals-Tumoren wurde trotz intensiver Forschung in dem Bereich der Therapiemöglichkeiten und -kombinationen in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert. Nur die Einführung von multimodalen Therapiekonzepten hat, v.a. bei Tumoren der Mundhöhle, in den letzten 10 Jahren eine etwas bessere Prognose erbracht (Carvalho et al. 2005). Hinzu kommt, dass bei Therapieentscheidungen zwar das Überleben des Patienten das Hauptziel darstellt, dazu aber auch Überlegungen bezüglich der Lebensqualität des Patienten verstärkt in den Fokus rücken (Woolgar et al. 1995). Verschiedene Studien stellten fest, dass aktuell vor allem die multimodalen Therapiekonzepte bei fortgeschrittenen Tumorstadien bestehend aus Operation und postoperativer Radiochemotherapie eine bessere Prognose aufweisen, als eine alleinige operative Therapie oder eine alleinige Radiochemotherapie (Mendenhall et al. 2002, Narayan et al. 1999, Kramer et al. 1987).

Komorbidität ist als wichtiger Prognosefaktor für Patienten mit Krebserkrankungen bekannt (Piccirillo et al. 2004). Auch bei Kopf-Hals-Tumoren wurde die Bedeutung von bestehenden Komorbiditäten für das Überleben und das Auftreten von Komplikationen in verschiedenen Studien aus Europa und Nordamerika gezeigt (Alho et al. 2007, Piccirillo 2000, Borggreven et al. 2005).

Vor allem bei pulmonalen, hepatischen und stoffwechselspezifischen Komorbiditäten ist eine Assoziation zu den Risikofaktoren Alkohol und Nikotin zu erkennen (Blot et al. 1988, Choi und Kahyo 1991). Komorbiditäten und deren Häufigkeiten variieren je nach

Herkunft oder Rasse: So sind bei Patienten kaukasischer Abstammung am häufigsten kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen festzustellen (Liu et al. 2010). Patienten lateinamerikanischer Abstammung wiesen in einer Untersuchung von Chen et al. signifikant weniger Komorbiditäten auf als Kaukasier oder Afroamerikaner. Beim Vergleich von Therapieoutcomes wurden bei Afroamerikanern und Menschen heller Hautfarbe rassenspezifische Unterschiede festgestellt. In den USA ist jedoch auch gemeinhin ein unterschiedlich guter Zugang zum Gesundheitssystem abhängig von der Rasse zu beobachten (Chen et al. 2001, Gourin und Podolsky 2006). Das lässt vermuten, dass beim Vergleich von Ergebnissen aus verschiedenen Regionen der Häufigkeit und Art von Komorbiditäten und sozioökonomischen Faktoren mehr Beachtung geschenkt werden sollte (Paleri et al. 2003). In verschiedenen Untersuchungen reicht die Prävalenz von Komorbiditäten von 50 bis 70%, was vor allem auch mit der Verwendung unterschiedlicher Komorbiditäts-Indices zusammenhängen könnte (Borggreven et al. 2005, Rogers et al. 2006, Reid et al. 2002). In einer Studie von Hall et al. sieht man eine deutliche Korrelation zwischen Komorbiditäten und Outcome der Patienten: Hier beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim Vorhandensein von Komorbiditäten 23%, ohne Komorbiditäten 59% (Hall et al. 2000). Ähnliches findet sich bei Liu et al., wo Patienten ab einem Charlson-Komorbiditätsindex von ≥ 2 ein 2,7-faches Risiko hatten, zu versterben (Liu et al. 2010).

In einigen Studien ist ein HPV-DNA-Nachweis über PCR bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen mit einem besseren Überleben assoziiert (Ritchie et al. 2003, Lindel et al. 2001, Li et al. 2003). Außerdem scheinen laut einer Untersuchung von Lindel et al. HPV-positive Kopf-Hals-Karzinome eine bessere Sensitivität für Radiotherapie zu besitzen (Lindel et al. 2001).

Eine Hypothese, die die Theorie einer besseren Überlebensprognose bei HPV-DNA-Nachweis stützt, beruht auf einer hohen Korrelation zwischen HPV-positiven Tumoren und der Expression des Proteins p16^{INK4a} (Hafkamp et al. 2003, Klusmann et al. 2003b). Das Protein p16 verlangsamt die Zellproliferation durch Inaktivierung der Cyclin-abhängigen Kinasen, die den Tumorsuppressor pRb (Retinoblastoma-Protein) phosphorylieren (Nobori et al. 1994).

Das Retinoblastoma-Protein wiederum agiert als Inhibitor der p16-Expression (Li et al. 1994). Beide Proteine sind wichtige Tumorsuppressoren, die den Zellzyklus regulieren. Der Funktionsverlust des p16-Proteins wurde schon bei mehreren Tumorentitäten festgestellt (Roussel 1999). Bei HPV-assoziierten Karzinomen hingegen findet man eine

p16-Überexpression, da das virale Onkoprotein E7 das Retinoblastoma-Protein inhibiert, welches nun seinerseits die p16-Transkription nicht mehr verlangsamen kann (Kim et al. 1998). Dieser Mechanismus mit der Folge einer p16-Überexpression im Zusammenhang mit HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren wurde in einigen Studien mit einer besseren Überlebensprognose assoziiert. Daher gilt die p16-Expression heute als Surrogat-Marker für den HPV-Nachweis (Reimers et al. 2007, Ritchie et al. 2003). Außerdem wurde gehäuft eine p16-Inaktivierung durch Transkriptionshemmung und genetische Veränderungen bei HPV-negativen Tumoren beschrieben (Reed et al. 1996). Eine schlechtere Überlebenszeitprognose bei p16-Inaktivierung unabhängig vom HPV-Nachweis wurde ebenfalls gefunden (Weinberger et al. 2004). In einer Untersuchung von Reimers et al. wurde neben p16 als starkem unabhängigen Prognosefaktor für Recurrence-free-survival und einer Tendenz für Overall-survival auch der Oberflächenrezeptor EGFR untersucht. Neben verschiedenen anderen Studien, die schon eine EGFR-Überexpression bei Kopf-Hals-Tumoren beobachteten (Santini et al. 1991, Dassonville et al. 1993) konnte man hier die Überexpression außerdem mit aggressiverem klinischen Verhalten, Therapieresistenz und einer insgesamt schlechteren Prognose assoziieren. Eine Kombinationsanalyse von p16 und EGFR erbrachte signifikant bessere prognostische Ergebnisse für p16-positive und EGFR-negative Tumore (Reimers et al. 2007).

2.5. Prognostischer Wert von Laborparametern bei Kopf-Hals-Tumoren

2.5.1. Hämoglobin

Anämie ist ein häufiger Befund bei Patienten mit Tumorerkrankungen (Obermair et al. 1998, Grogan et al. 1999). Bis zu 30% aller Tumorpatienten leiden an einer Anämie (Tesarova und Kvasnicka 1995). Fortgeschrittene Tumore sind sogar in 50-70% mit einer Anämie assoziiert (Dietl et al. 2007). Die Inzidenz variiert abhängig von der Art des Tumors, dem Stadium, der Dauer der Erkrankung sowie der Art und Intensität der Therapie (Mercadante et al. 2000).

So kann eine Chemotherapie die Erythropoese beeinträchtigen (Groopman und Itri 1999) und somit eine Anämie verursachen oder verstärken. Die häufigsten Symptome einer Anämie sind Müdigkeit, Leistungsabfall, Blässe und Dyspnoe, was mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen kann (Cella et al. 2004, Lind et al. 2002, Buckner und Maxon 2008). Die klinischen Konsequenzen variieren von asymptomatischen Auffälligkeiten im Labor bis hin zu dosislimitierenden und lebensbedrohlichen Symptomen, welche wiederum zu Verzögerung von Therapiezyklen,

Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen mit daraus folgender verminderter Therapieeffektivität führen können (Wu et al. 2009).

Das Auftreten einer Anämie ist als negativer Prognosefaktor bei einigen Karzinomtypen bekannt (Caro et al. 2001). So wurde eine prätherapeutisch auftretende Anämie mit kürzerem Überleben u.a. bei Patienten mit Bronchialkarzinomen, Lymphomen, Prostatakarzinomen, Zervixkarzinomen (Caro et al. 2001), Ösophaguskarzinomen (Rades et al. 2005) und Kopf-Hals-Tumoren (Caro et al. 2001, Becker et al. 2000, Rudat et al. 1999, Baghi et al. 2008) assoziiert. Auch in einer Untersuchung von Chen et al. 2009 bestätigte sich das Auftreten einer Anämie als unabhängiger prognostischer Faktor für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Bei Abweichungen in mehr als einer Zelllinie fand sich außerdem eine deutlich schlechtere Gesamtprognose. Die Autoren vermuten, dass in Zukunft das hämatologische Profil vor Therapiebeginn als nützlicher Marker für das Outcome von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren fungieren könnte (Chen et al. 2009). Verschiedene Studien zeigten außerdem, dass eine schwere Anämie mit einer schlechteren Tumoroxygenierung assoziiert sein kann (Becker et al. 1998, Becker et al. 2000, Clavo et al. 2003). Ursachen für eine Tumorphypoxie können neben einer Anämie auch eine reduzierte Diffusion oder Perfusion mit daraus folgendem vermindertem Sauerstoffangebot im Gewebe oder ein erhöhter Sauerstoffverbrauch durch erhöhte metabolische Aktivität sein (Vaupel et al. 1990). Die Korrelation zwischen Anämie und Hypoxie basiert auf Untersuchungen mit Sauerstoff-sensitiven Elektroden, welche in gut erreichbare Tumoren eingebracht werden, z.B. in gynäkologische Tumoren oder in Kopf-Hals-Tumoren (Nordsmark et al. 2003). Das Auftreten einer Tumorphypoxie ist v.a. unter strahlentherapeutischen Aspekten aufgrund der Förderung einer möglichen Strahlenresistenz einiger Tumoren ein bedeutender Faktor (Hockel et al. 1996).

Desweiteren kann es unter Tumorphypoxie bei verschiedenen Tumoren zur Aktivierung des hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1) kommen, welcher die Metastasenentstehung fördert (Yang et al. 2008) und somit die Gesamtprognose verschlechtert. In vitro wurde eine verminderte Strahlensensibilität von chronisch-hypoxischem Gewebe in Tumoren nachgewiesen (Hall 1994), so dass teilweise eine zwei- bis dreifach höhere Strahlendosis nötig war, um hypoxische Zellen im Vergleich zu gut oxygenierten Zellen zu vernichten (Gray et al. 1953, Evans und Naylor 1963). Für verschiedene Tumore wurden außerdem Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen prätherapeutisch schlechter Tumoroxygenierung und häufigen Rezidiven bzw. dem erläuterten schlechten

Therapieansprechen gefunden (Brizel 1999, Höckel et al. 1993). Die Daten einer Untersuchung von Becker et al. sprechen für eine starke Verbindung zwischen Hämoglobin-Konzentration und Tumoroxygenierung. Außerdem scheint es hier so, dass die Assoziation zwischen der Hämoglobin-Konzentration und dem Outcome der Patienten durch die Tumorphypoxie vermittelt wird, denn bei niedriger Hämoglobin-Konzentration wurde, anders als im Tumorgewebe und unabhängig von leichter oder schwerer Anämie, im normalen Muskelgewebe kein verminderter Sauerstoffpartialdruck festgestellt. Eine eventuelle Erklärung dafür könnten die inadäquaten Gefäßstrukturen im Tumor sein, welche den Mangel an Sauerstoffträgern im Gegensatz zu Gefäßen in normalem Gewebe weder durch verringerten Gefäßwiderstand noch durch erhöhten Blutfluss kompensieren können (Becker et al. 2000).

Es ist jedoch unklar, in welchem Maße die Verminderung des initialen Therapieansprechens und des Überlebens nach Radiotherapie (Brizel et al. 1997, Nordsmark et al. 1996) durch die Hypoxie-vermittelte Strahlenresistenz der Tumorzellen erklärt werden kann oder ob die Hypoxie die genetische Instabilität der Tumorzellen verstärkt, was wiederum zu Tumorzellklonen mit vermindertem Apoptosepotential und aggressiverem Wachstumsverhalten führt (Graeber et al. 1996, Brizel et al. 1996). Diese neuen Zellklone werden zur dominanten Zellart im Gewebe, welche ihrerseits die Tumorphypoxie, das Fortschreiten des malignen Wachstums und die Therapieresistenz verstärken (Vaupel und Harrison 2004). Das Auftreten einer Tumorphypoxie gilt nicht nur für radiotherapeutisch sondern auch für chirurgisch und chemotherapeutisch behandelte Tumoren als prognostisch relevant (van Halteren et al. 2004, van de Pol et al. 2006).

In verschiedenen Untersuchungen wurde die prätherapeutische Hämoglobin-Konzentration signifikant mit der lokalen Tumorkontrolle und dem Überleben assoziiert (Rudat et al. 1999, Haugen et al. 2004, van de Pol et al. 2006). Die ursächliche Rolle des Hämoglobins als prognostischer Marker ist allerdings weiterhin ungeklärt. Aufgrund von Beobachtungen einer Studie von Dietz et al. könnte man den Hämoglobin-Wert als indirekten Marker des Ausmaßes einer systemischen, konsumierenden Tumorerkrankung deuten. So zeigten Ergebnisse eine hohe klinische Bedeutung des Ausgangs-Hämoglobin-Wertes für den Erfolg nach primärer Radiochemotherapie: Ein niedriger initialer Hämoglobin-Wert korrelierte mit schlechteren klinischen Verläufen aufgrund eines aggressiveren Tumorverhaltens mit den typischen Merkmalen einer

konsumierenden Erkrankung, während ein initial guter Hämoglobin-Wert mit klinisch besseren Verläufen als Hinweis auf einen weniger aggressiven Tumor mit nur geringen systemischen Begleiterscheinungen einherging (Dietz et al. 2000). Ebensolche Hinweise ließen in einigen Studien vermuten, dass eine Aufrechterhaltung eines normalen Hämoglobin-Levels zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Manegold 1998, Ludwig und Fritz 1998a) und des Überlebens (Ludwig und Fritz 1998b) führen könnte. Tierexperimentell kam es durch leichtes Anheben des Hämoglobin-Wertes bei vorliegender Anämie zu einer besseren Tumoroxygenierung, stärkeres Anheben jedoch führte zu einem schlechteren Ansprechen auf Radiotherapie (Sevick und Jain 1989) und damit möglicherweise zu einer schlechteren Prognose. Die Ergebnisse von klinischen Untersuchungen, welche sich mit einem Anheben des Hämoglobin-Wertes bei anämischen Tumorpatienten beschäftigen, sind uneinheitlich. Während bei einem Anheben des Hämoglobin-Levels durch Transfusionen kein Benefit erzielt werden konnte (Overgaard et al. 1998), herrscht in Studien bezüglich der Gabe von Erythropoietin Uneinigkeit. In einer Untersuchung von Henke et al. 1999 führte ein durchschnittlicher Hämoglobinwert von über 14 g/dl unter Radiochemotherapie zu einer signifikant besseren Tumorkontrolle. Außerdem wurden Lebensqualität und Frühtoxizität der Patienten unter Erythropoietin-Gabe positiv beeinflusst (Henke et al. 1999). Auch in Untersuchungen von Glaser et al. bezüglich einer Erythropoietin-Gabe bei anämischen Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynx-Karzinomen weisen die Ergebnisse auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und ein verbessertes Overall-survival nach Radiotherapie, Radiochemotherapie und chirurgischer Therapie hin (Glaser et al. 1999, Glaser et al. 2001). Hingegen fand sich in der multizentrischen Folgestudie von Henke et al. 2003 zwar eine Korrektur der Anämie unter Erythropoietin-Gabe, aber keine Verbesserung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle. Im Gegenteil kam man hier zu der Erkenntnis, dass die Gabe von Epoetin- β die Prognose sogar verschlechtern könnte (van de Pol et al. 2006, Henke et al. 2003). Der prätherapeutisch erhobene Hämoglobin-Wert scheint also eine hohe prognostische Bedeutung sowohl für die lokale Tumorkontrolle als auch für das Gesamtüberleben zu besitzen, wobei momentan noch unklar ist, inwieweit die Korrektur eines zu niedrigen Hämoglobin-Levels auf Normalwerte zu einer Verbesserung oder Verschlechterung dieser prognostischen Werte beiträgt.

2.5.2. Leukozyten

Das Auftreten einer tumorassoziierten Leukozytose wurde z.B. bei Patienten mit Bronchialkarzinomen mit einer schlechteren Prognose korreliert (Kasuga et al. 2001, McKee 1985). Die Ursachen für eine Leukozytose bei malignen Erkrankungen sind oft unklar. Leukozytose kann auch im Zusammenhang mit Infektionen oder bei Knochenmarksmetastasen vorkommen. In einer Studie von Kasuga et al. wurde die Leukozytose als wichtiges Zeichen eines paraneoplastischen Syndroms betrachtet. Dabei wurde festgestellt, dass Tumorzellen eines Bronchialkarzinoms autonom hämatopoetische Zytokine (G-CSF, GM-CSF, IL-6) produzieren können, welche wiederum die Leukozytenproliferation fördern. Auch einige andere Studien haben gezeigt, dass eine G-CSF- und GM-CSF-induzierte Leukozytose eng mit schnellerer Tumorprogression und schlechterer Prognose bei Bronchial- und Kolonkarzinomen assoziiert ist (Kasuga et al. 2001, Mroczko et al. 2007, Uemura et al. 2006). In einer Studie von Chen et al. von 2009 und einer Studie von Qiu et al. von 2010 konnte das Auftreten einer Leukozytose bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen allerdings nicht mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden (Chen et al. 2009, Qiu et al. 2010).

2.5.3. Thrombozyten

Die Beziehung zwischen dem Auftreten einer Thrombozytose und malignen Erkrankungen ist schon seit langer Zeit bekannt (Riess 1872) und wird z.T. auch als paraneoplastisches Syndrom betrachtet (Levin und Conley 1964, Nand et al. 1987). Das Auftreten einer prätherapeutischen Thrombozytose bei malignen Erkrankungen, also unnormale hohe Thrombozyten-Zahlen vor Therapie, wurde u.a. bei folgenden Tumoren mit einer schlechteren Prognose für die Patienten assoziiert: Bronchialkarzinom (Pedersen und Milman 2003), Glioblastom (Brockmann et al. 2007), Ösophaguskarzinom (Shimada et al. 2004), Mammakarzinom (Taucher et al. 2003), Magenkarzinom (Ikeda et al. 2002), Hepatozelluläres Karzinom (Chen et al. 2005), Pankreaskarzinom (Suzuki et al. 2004), Nierenzellkarzinom (Gogus et al. 2004) und ebenfalls mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Lu et al. 2007). Auch in einer neueren Untersuchung von Chen et al. 2009 wurde bei der Auswertung prätherapeutischer hämatologischer Profile von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen das Auftreten einer Thrombozytose als unabhängiger Risikofaktor für das Outcome identifiziert. Hierbei wiesen außerdem Abweichungen in mehr als einer Blutzelllinie auf eine deutlich schlechtere Prognose hin (Chen et al. 2009). Die Ursachen für diese hohen Thrombozyten-Level sind noch nicht vollständig geklärt. Es ist unklar, ob die

Thrombozytose eine Folge der durch den Tumor sekretierten Wachstumsfaktoren und Zytokine (z.B. IL-6 und -1, VEGF, G-CSF, GM-CSF und TNF- α) ist (Lidor et al. 1993, Kabir und Daar 1995, Salgado et al. 1999) oder ob die Thrombozyten das Tumorwachstum ihrerseits durch Förderung der Angiogenese und eines schnelleren Größenwachstums negativ beeinflussen (Pinedo et al. 1998, Kisucka et al. 2006). Thrombozyten können VEGF freisetzen, welches die Tumorangiogenese fördert und so die Extravasation zirkulierender Tumorzellen erleichtert (Patruno et al. 2009, Verheul et al. 2000). Dies bestätigt die prognostische Wertigkeit der Thrombozytose bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Doch auch hier weisen nicht alle Studien die gleichen Ergebnisse auf. So konnte in einer Studie von Qiu et al. eine Thrombozytose nicht als negativer prognostischer Marker für solide Tumoren identifiziert werden (Qiu et al. 2010).

2.5.4. C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein (Burtis 2006). Es wird in der Leber und anderen Organen als Antwort auf eine Freisetzung von Interleukin-6 (IL-6) durch Monozyten und anderen Immunzellen gebildet (Castell et al. 1988). Dies geschieht infolge von Entzündungsprozessen und anderen Ursachen, die mit Gewebsverletzung und Entzündung assoziiert sind (Papanicolaou et al. 1998), z.B. durch bakterielle Infektionen, Traumata, Operationen, Sepsis, Myokardinfarkt und bei Krebserkrankungen (Burtis 2006).

Verschiedene Hypothesen versuchen, die Beziehung zwischen den erhöhten CRP-Spiegeln i.S. und dem Auftreten einer Krebserkrankung zu erklären:

- Durch das Tumorwachstum könnte eine Gewebsentzündung um den Tumor herum entstehen, welche das CRP-Level erhöhen kann (O'Hanlon et al. 2002).
- Der erhöhte CRP-Spiegel könnte ein Indikator für die körpereigene Immunantwort auf die Tumorantigene sein (Balkwill und Mantovani 2001, Alexandrakis et al. 2003).
- Tumorzellen könnten die Produktion von inflammatorischen Proteinen fördern, die ihrerseits die Produktion von CRP stimulieren würden. Außerdem gibt es Tumorzellen, die CRP direkt exprimieren können (Nozoe et al. 2003, Jabs et al. 2005) bzw. IL-6 und IL-8 exprimieren, welche wiederum die CRP-Produktion fördern (Wigmore et al. 2002). Dies lässt darauf schließen, dass ein erhöhtes CRP eine Antwort auf den neoplastischen Prozess ist und die CRP-Konzentration als Marker für eine frühe Tumordiagnose einsetzbar sein könnte (Heikkila et al. 2007).
- Chronische Entzündungsprozesse könnten eine ursächliche Rolle in der Karzinogenese spielen: Entzündungszellen können als Beschleuniger des Tumorwachstums agieren, indem sie eine attraktive Umgebung für den Tumor schaffen. Sie können DNA-Schäden induzieren, Angiogenese beschleunigen und die Streuung der Tumorzellen und somit die Metastasenentstehung begünstigen (Coussens und Werb 2002). Es gibt zunehmend Beweise dafür, dass chronische Entzündungen mit CRP als serologischem Marker eine wichtige Rolle in der Tumorentstehung spielen (Coussens und Werb 2002, Balkwill und Mantovani 2001). Beispiele dafür sind chronische Entzündungen, die klar mit bestimmten Tumorentitäten assoziiert sind: Colitis ulcerosa und kolorektale Karzinome oder die chronische Pankreatitis und das Pankreaskarzinom (Shacter und Weitzman 2002). Ein weiteres Argument für diese Theorie ist, dass bei Langzeiteinnahme

von Aspirin oder anderen NSAR ein reduziertes Risiko für die Entstehung von Kolorektalen Karzinomen zu bestehen scheint (Baron 2003). Dennoch sind die Ergebnisse verschiedener Studien widersprüchlich. Während in einigen Studien die Assoziation zwischen einem erhöhten CRP und dem Auftreten bestimmter Tumorentitäten, z.B. dem Kolorektalen Karzinom (Gunter et al. 2006, Shiu et al. 2008) oder dem Bronchialkarzinom (Baron 2003) klar scheint, zweifeln andere Untersuchungen an dem prognostischen Wert des C-reaktiven Proteins (Zhang et al. 2005). Nur wenige Studien beschäftigten sich bislang mit CRP im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Tumoren – und hier v.a. mit Mundhöhlen-Karzinomen (Gallo et al. 1995, Jablonska et al. 1997, Khandavilli et al. 2009). Diese Studien zeigen einheitlich ein erhöhtes CRP der Tumorpatienten bei Diagnosestellung im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Zudem scheint hier der CRP-Spiegel i.S. mit dem klinischen Stadium zu korrelieren (Jablonska et al. 1997). Bei einem präoperativ erhöhten CRP ist in einer Untersuchung von Khandavilli et al. das Overall-survival deutlich schlechter als bei Patienten mit normalen präoperativen CRP-Spiegeln (Khandavilli et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse finden sich in Untersuchungen, die sich mit dem Verhältnis zwischen CRP und Tumorerkrankungen allgemein beschäftigen. Auch hier wurden erhöhte CRP-Spiegel mit einer schlechteren Überlebensprognose von Tumorpatienten in Verbindung gebracht (Il'yasova et al. 2005, McMillan et al. 2001, Nielsen et al. 2000, Scott et al. 2002). In einer prospektiven Kohortenstudie von Allin et al. mit ca. 10 000 Patienten wurde ein erhöhter CRP-Wert bei gesunden Personen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Tumorerkrankung und bei Personen mit einer Krebserkrankung mit einem frühen Tod assoziiert (Allin et al. 2009). Ähnliches findet sich in den Studien von Il'yasova et al. und Heikkilä et al., die ebenfalls die Bedeutung von CRP als prognostischem Marker stützen (Il'yasova et al. 2005, Heikkilä et al. 2007). Daneben scheint eine weitere signifikante Korrelation zwischen dem CRP-Level und dem Auftreten einer akuten Mukositis nach Radiotherapie zu bestehen. Wobei hier der CRP-Spiegel nicht exakt den Grad der Radiotherapie-induzierten Mukositis vorherzusagen vermag, da er auch durch verschiedene andere Faktoren beeinflusst wird (Ki et al. 2009). Die Beweislage für die diagnostische und ursächliche Rolle des zirkulierenden CRP bei Tumorerkrankungen sowie der Einsatz als möglicher prognostischer Marker ist

weiterhin nicht völlig geklärt und umstritten und bedarf auch zukünftig prospektiver und genetischer Studien (Heikkila et al. 2009).

2.5.5. Gerinnungsfaktoren

Karzinome können durch pathologische Veränderungen von Stoffwechsel, Gefäßbildung, Oxygenierung und Gewebedruck sowie durch lokale und systemische Wirkungen der Tumorzellen Einfluss auf das Gerinnungssystem nehmen (Petrulia et al. 2005, Lip et al. 2002, Yu et al. 2004). Die Aktivität von Gerinnungsfaktoren wurde bei Patienten mit hämatologischen und gynäkologischen Tumoren untersucht und als signifikant verändert gefunden (Falanga und Donati 2001, Rickles et al. 1992), allerdings fehlen ähnliche Untersuchungen für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In einer Untersuchung von Greve et al. 2010 wurde untersucht, inwiefern sich Gerinnungsfaktoren als Tumormarker bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eignen. Während für die globalen Gerinnungsparameter PTT, Quick, TZ und INR keine Unterschiede zu finden waren, konnten Auffälligkeiten beim Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) festgestellt werden. Hier war die Konzentration bei Tumorpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht und normalisierte sich nach Therapie wieder (Greve et al. 2010). Demzufolge könnte sich die Konzentration des Thrombin-Antithrombin-Komplexes als möglicher Tumor-, eher aber als Rezidivmarker aufgrund der fehlenden Spezifität, eignen (Seitz et al. 1993, Tricerri et al. 1996). Die Aktivierung der Gerinnung, welche durch die Konzentrationserhöhung des TAT zum Ausdruck kommt, hat v.a. klinische Relevanz in einer stärkeren Thromboseneigung (Petrulia et al. 2005). Thrombosen als häufige Komplikationen von Tumorerkrankungen beeinflussen natürlich ebenfalls die Prognose (Lip et al. 2002), aber Beweise für die prognostische Wertigkeit der prätherapeutischen Konzentration von Gerinnungsfaktoren, v.a. bei Kopf-Hals-Tumoren, wurden noch nicht gefunden.

3. Ziele der Arbeit

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwieweit prätherapeutisch erhobene Laborparameter und klinische Komorbidität – repräsentiert durch den Charlson-Komorbiditätsindex – eine prognostische Relevanz für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren haben.

Hierfür wurden verschiedene Laborwerte jeweils norm- und mediangeteilt univariat und multivariat bezüglich der Outcome-Parameter Overall-survival und Recurrence-free-survival untersucht. Auch der Einfluß der Komorbidität wurde statistisch untersucht.

Arbeitshypothesen:

Hypothese 1

Abweichungen vom Normwertbereich bei prätherapeutisch erhobenen Laborparametern bezüglich Blutbild, Elektrolythaushalt, CRP, Leberfunktionswerten und Gerinnungsstatus haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose (im Sinne von Overall- und Recurrence-free-survival) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Hypothese 2

Die Komorbidität hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose (im Sinne von Overall- und Recurrence-free-survival) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

4. Methodik

4.1. Patienten

In dieser Untersuchung wurden retrospektiv Daten von insgesamt 270 Patienten erhoben. Einschlusskriterien waren neu aufgetretene primäre Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs und deren Erstdiagnose an der HNO-Universitätsklinik Jena. Darüber hinaus wurden nur Patienten eingeschlossen, zu denen Laborwerte vor Beginn der Tumorthherapie vorlagen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Januar 2001 bis Dezember 2006, die Nachbeobachtungszeit endete im Juli 2008. Diese Nachbeobachtungszeit war wichtig, um den prognostischen Wert der prätherapeutisch erhobenen Laborparameter anhand des onkologischen Outcomes abschätzen zu können. Die Patientenauswahl erfolgte aus der Datenbank des Tumorzentrums Jena. Zunächst wurde die fallbezogene Liste aus der Datenbank in eine Patientenliste umgewandelt. Diese Liste umfasste 716 Patienten mit Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches im Zeitraum von 2001 bis 2006. Danach erfolgte eine weitere Selektion der Patienten nach Ausschlusskriterien. Bei 156 Patienten wurde die Erstdiagnose nicht an der Universitätsklinik Jena gestellt und bei 174 Patienten wurden in einer anderen Klinik als der HNO-Klinik die Diagnose gestellt und teilweise die Therapie durchgeführt, z.B. in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie des Universitätsklinikums Jena. Bei den verbleibenden 386 Patienten fielen 54 Patienten aufgrund einer fehlenden oder unvollständigen Akte weg, bei 21 Patienten lag ein CUP-Syndrom oder eine andere spezielle Tumorentität, z.B. ein Nasopharynx- oder Speicheldrüsenkarzinom, vor. Bei weiteren 41 Patienten bestand der Verdacht auf einen Rezidivtumor, also lag keine Erstdiagnose eines Kopf-Hals-Tumors vor, so dass nach Ausschluss aller o.g. Patienten 270 Patienten im Kollektiv verblieben.

4.2. Datenerhebung

Die hier ausgewerteten Daten repräsentieren den Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung, wurden also prätherapeutisch erhoben. Sie wurden aus den jeweiligen Patientenakten, der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikums Jena (SAP) und der elektronischen Akte der HNO-Ambulanz der Universitätsklinik Jena (MCS) ermittelt und in die Datenbank eingegeben.

SPSS Statistics 18.0 - "Undeutsch_HNO-Tumore_01-11.sav" (DatenSet1) - PASW Statistics Daten-Editor

Daten

Bearbeiten

Ansicht

Daten

Transformieren

Analysieren

Diagramme

Extras

Fenster

Hilfe

<

Abbildung 2: Screen-Shot der Datenbank (SPSS 18.0)

Es wurden Patientenname und Patienten-ID, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht erhoben. Das Alter der Patienten wurde weiterhin in die zwei folgenden Gruppen unterteilt: „Alter bis 60 Jahre“ und „Alter über 60 Jahre“. Dies erfolgte um in späteren statistischen Tests den Einfluss des höheren Lebensalters auf die Prognose abzuschätzen. Ebenso wurde das Geschlecht in männlich/weiblich unterteilt. Desweiteren wurden Patientendaten wie Größe, Gewicht und BMI sowie Charlson-Komorbiditätsindex erhoben. Der BMI wurde für weitere statistische Berechnungen mediangeteilt untersucht (Median=25kg/m²). Der Charlson-Komorbiditätsindex diente zur Einschätzung des Gesundheitszustandes zum Diagnosezeitpunkt. Dabei wurden alle Erkrankungen mit Punkten bewertet und am Ende die Gesamtpunktzahl berechnet, wobei neben der eigentlichen Tumorerkrankung auch bestimmte Nebendiagnosen einfließen. Auch dieser Parameter wurde im Weiteren mediangeteilt untersucht (Median=3 Punkte). Eine Übersicht über den Charlson-Komorbiditätsindex gibt folgende Tabelle (DGHO, Liu et al. 2010):

Tabelle 2: *Charlson-Komorbiditätsindex*

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
Cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		...

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierter Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit Claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellen Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma > 6 cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder

Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere Rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten, die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin > 3 mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufenthalt wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumoren ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre

¹⁴ akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Außerdem wurden in der Anamnese des Patienten Rauch- und Trinkgewohnheiten dokumentiert. Nikotinkonsum wurde hier noch einmal in Raucher ja/nein sowie in die tatsächlich gerauchte Menge in „pack years“ (py) unterteilt. Im weiteren Verlauf wurde hier die Medianteilung bei 25 py herangezogen. Alkoholkonsum wurde zur besseren Vergleichbarkeit in Gramm Alkohol pro Tag (g/d) berechnet.

Für die folgenden Berechnungen wurden weitere Einteilungen vorgenommen, so wurde der Alkoholkonsum bei 25 g/d geteilt, um einen Kompromiss zwischen den uneinheitlichen Literaturangaben zur „moderaten“ Alkoholmenge pro Tag zu finden (Singer MV 2002). Außerdem erfolgten einige Berechnungen zur mediangeteilten Alkoholmenge bei 20 g/d.

An tumorbezogenen Daten wurden neben Diagnose und deren Zeitpunkt, Operationsart (meist Tumorendoskopie) und Operationsdatum natürlich auch die Histologie und das Tumorstadium erfasst. Die Tumorstadieneinteilung erfolgte sowohl durch das TNM-System als auch durch die darauf basierende, neuere UICC-Klassifikation (Wittekind et al. 2002). Die Tumorstadien wurden zum größten Teil im klinischen „c-Stadium“ erhoben, da nur ein Teil der Patienten operativ behandelt wurde. Bei zwei der 270 Fälle konnte das T-Stadium nicht klassifiziert werden, da keine ausreichenden Angaben vorlagen. Diese Fälle wurden mit Tx kodiert. Gleiches galt für das N-Stadium, wo 6 Fälle mit Nx kodiert wurden. Zur Vereinfachung wurde in der weiteren Darstellung auf eine Kodierung in cT/pT bzw. cN/pN verzichtet. Danach wurde das TNM-System in die einzelnen Teile aufgegliedert und statistisch einzeln ausgewertet für T1/2 vs. T3/4 (kleines Tumervolumen vs. großes Tumervolumen), N0 vs. N+ (Lymphknotenmetastasen negativ vs. positiv) sowie M0 vs. M+ (Fernmetastasen negativ vs. positiv). Ähnlich wurde bei der UICC-Einteilung verfahren, indem hier niedrigere Tumorstadien (UICC I+II) mit höheren Tumorstadien (UICC III+IV) verglichen wurden. Außerdem wurden in der Datenbank Therapiedaten wie Therapieart, Therapiebeginn und -dauer sowie der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn erfasst.

Zu den in der Studie erhobenen Follow-Up-Daten zählen der 1. tumorfreie Zeitpunkt, Rezidiv mit Datum und Rezidivart, Tod ja/nein mit Sterbedatum und Ursache, Follow-Up-Dauer mit Datum des letzten Follow-Up in der HNO-Klinik in Jena und Overall-survival sowie Recurrence-free-survival in Monaten. Das Overall-survival eines Patienten beschreibt die Überlebenszeit über den gesamten Zeitraum von Diagnosestellung an bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Das Recurrence-free-survival eines Patienten beschreibt die Zeit, in der der Patient rezidivfrei blieb, also vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum 1. Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Ereignisfälle innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurden mit Rezidiv oder Tod definiert, Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit galten als „zensiert“.

Die erhobenen Labordaten wurden in verschiedene Kategorien eingeteilt:

- Blutbild mit Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten.
- Elektrolyte mit Natrium, Kalium, Calcium, Harnstoff und Kreatinin.
- Entzündungsparameter CRP.
- Leberwerte mit ALAT, ASAT, Gamma-GT und Alkalischer Phosphatase.
- Gerinnung mit INR und PTT.

Jeder Laborparameter jedes einzelnen Patienten wurde mit dem jeweiligen Normwertbereich und dem Median des Gesamtkollektivs verglichen. Die Normteilung der Laborwerte erfolgte entsprechend den Normwerten des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätsklinik Jena. Diese Normwerte werden auf den Untersuchungsbefunden der Patienten ausgewiesen. Danach wurde jeder Wert der Untergruppe „kleiner Median“ oder „größer Median“ bzw. „in der Norm“, „über der Norm“ oder „unter der Norm“ zugeordnet. Zur statistischen Analyse wurden in der normgeteilten Variante immer der Wert „in der Norm“ mit dem pathologischen Laborwert verglichen, der im Gesamtkollektiv häufiger war, also z.B. „in der Norm“ vs. „über Norm“ bzw. „in der Norm“ vs. „unter Norm“. Am Beispiel der Erythrozyten ließe sich das folgendermaßen beschreiben: es wurde die Gruppe der Normwerte (n=238, 88,1%) mit der anämischen Gruppe (n=30, 11,2%) verglichen, da in sich in diesen beiden Gruppen 99,3% der Patienten (n=268) verteilen. In der Gruppe über der Norm waren es nur 2 Patienten (0,7%), so dass sinnvollerweise nur die beiden anderen Gruppen zu statistischen Auswertung herangezogen wurden.

4.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 15.0 und 18.0 für Windows. Für nominalskalierte Werte (z.B. Geschlecht) wurden Häufigkeiten und prozentuale Verteilungen berechnet, für metrische Werte (z.B. Größe) wurden deskriptive Parameter wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum ermittelt.

Die sowohl norm- als auch mediangeteilten Laborwerte wurden bezüglich ihrer prognostischen Relevanz außerdem mittels Chi-Quadrat-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse univariat und mittels Cox-Regressionsanalyse uni- und multivariat ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf 5% ($p < 0,05$) festgesetzt.

Die multivariate Analyse wurde in zwei Teilschritten durchgeführt:

Schritt 1:

Zunächst wurden anhand der univariaten Cox-Regressionsanalyse signifikante Parameter ermittelt, die im weiteren Verlauf als sogenannte „stabile Parameter“ in jede multivariate Berechnung einfließen. In der vorliegenden Arbeit waren das, sowohl für Berechnungen bezüglich des Overall-survival als auch bezüglich des Recurrence-free-survival, die Parameter „Charlson-Komorbiditätsindex ($\leq 3 / > 3$ Pkt.)“, „Alkohol ($< 20 / \geq 20$ g/d)“, „Nikotin ($< 25 / \geq 25$ py)“ und „T-Stadium (T1+2/T3+4)“. Dazu wurde jeder Laborwert einzeln, sowohl norm- als auch mediangeteilt, in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zugefügt und bezüglich seiner Signifikanz analysiert.

Schritt 2:

Diejenigen Laborparameter, die sich im multivariaten Modell in Schritt 1 als signifikant erwiesen, wurden hier im nächsten multivariaten Rechenmodell wieder mit einbezogen. In den ersten Block kamen wieder die „stabilen Parameter“ aus Schritt 1 und die Methode „Einschluss“ sorgte dafür, dass alle Variablen aus diesem Block in die Rechnung einfließen. Nun kam bei dieser Berechnung ein zweiter Block hinzu, der ebenjene signifikanten Laborparameter aus Schritt 1 enthielt. In diesem Block wurde die Methode „Vorwärts/LR“ angewandt, damit das Statistik-Programm SPSS nur diejenigen Laborparameter mit in das Modell einbezog, die im Gesamtmodell auch einen signifikanten Beitrag leisteten. Dieser zweite Schritt erfolgte ebenso für norm- wie auch für mediangeteilte Laborwerte jeweils bezüglich des Overall-survival und des Recurrence-free-survival.

Die folgende Abbildung verdeutlicht noch einmal das Verfahren der multivariaten Analyse anhand eines Flussdiagramms:

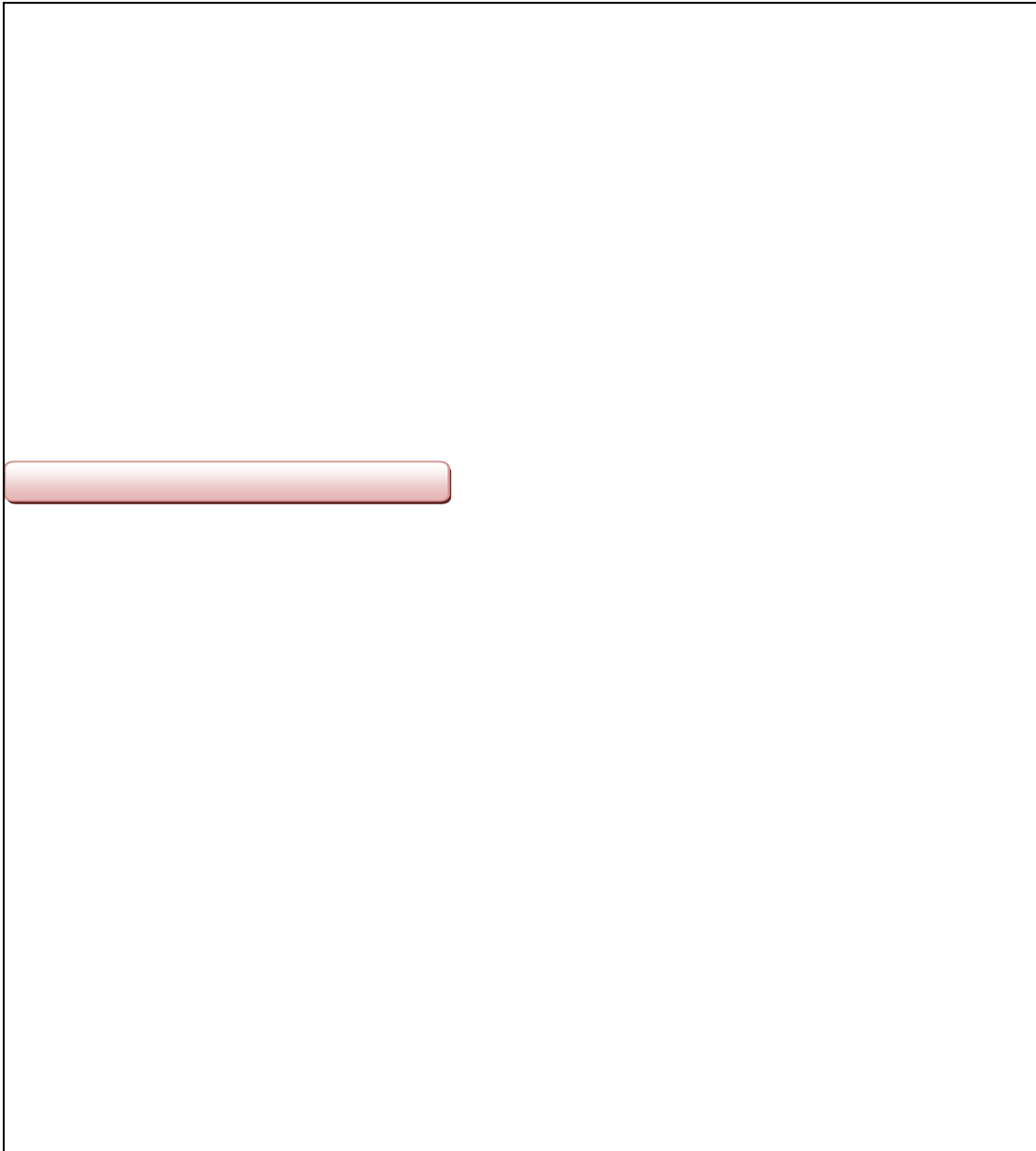


Abbildung 3: Darstellung der Berechnung des multivariaten Cox-Regressionsmodells

Am Ende der multivariaten Berechnung entstand also ein Modell, das aufzeigte, welche Laborparameter im Zusammenspiel mit den „stabilen Parametern“ und anderen Laborwerten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren hatten.

5. Ergebnisse

5.1. Deskriptive Analyse der Studienpopulation

5.1.1. Demographische Parameter

In der Patientenpopulation war der Anteil männlicher Patienten mit 86,7% deutlich höher als der Anteil weiblicher Patienten mit 13,3%. Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 59,1 Jahre (SD=11,1). Der jüngste Patient war 27 Jahre und der Älteste 90 Jahre alt. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Patienten in Dekaden.

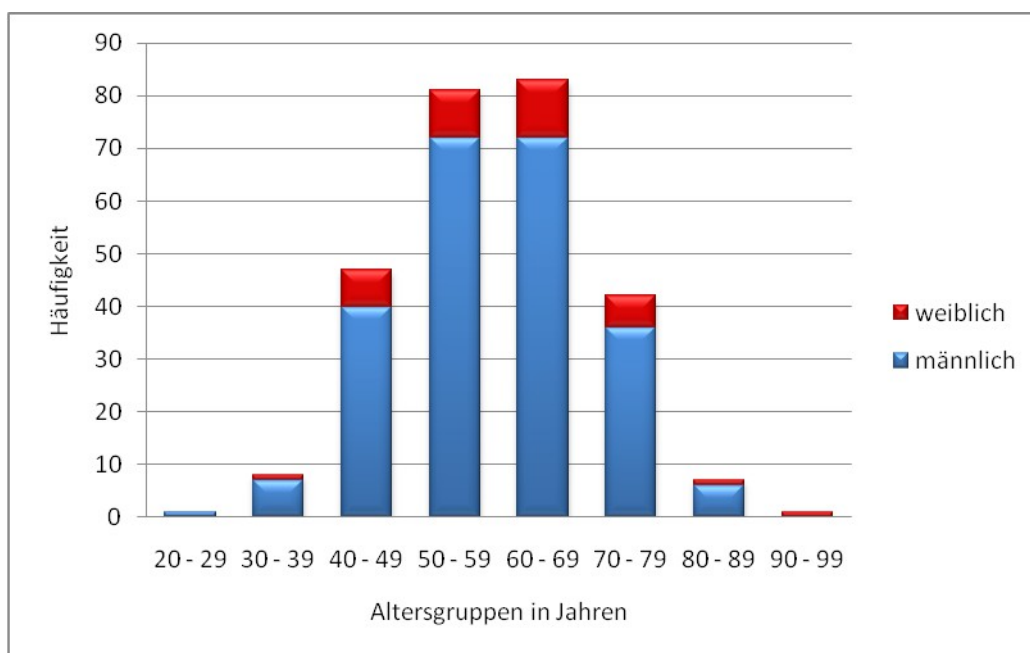


Abbildung 4: Altersgruppen der Patienten bezüglich Geschlechterverteilung (n=270)

Die Patienten waren im Mittel 1,73 m (SD=0,1; Min=1,50; Max=1,94) groß und 75,1 kg (SD=15,4; Min=36; Max=123) schwer. Der durchschnittliche BMI betrug 25,1 kg/m² (SD=4,7; Min=13,2; Max=40,1). Der Median betrug 25 kg/m² und wurde im Weiteren zur statistischen Berechnung herangezogen.

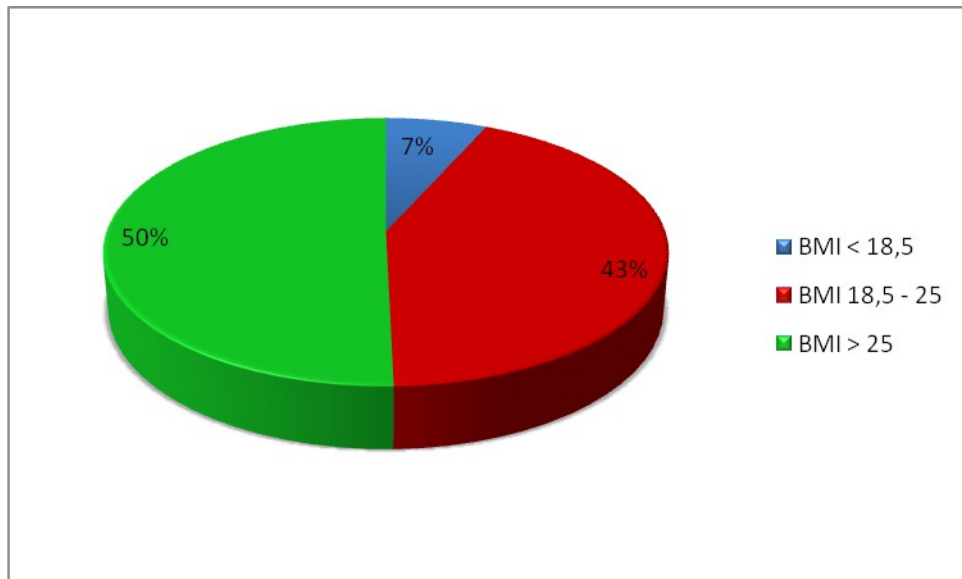


Abbildung 5: Body-Mass-Index bezüglich der Gruppen Unter- ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$), Normal- ($BMI 18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$) und Übergewicht ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) ($n=270$) (WHO 2000)

5.1.2. Gesundheitszustand zum Diagnosezeitpunkt

Der Durchschnitt des Charlson-Komorbiditätsindex lag in dieser Patientengruppe bei 5,1 Punkten (SD=3,2; Min=2; Max=12). Zur weiteren statistischen Auswertung wurde der Median mit 3 Punkten herangezogen.

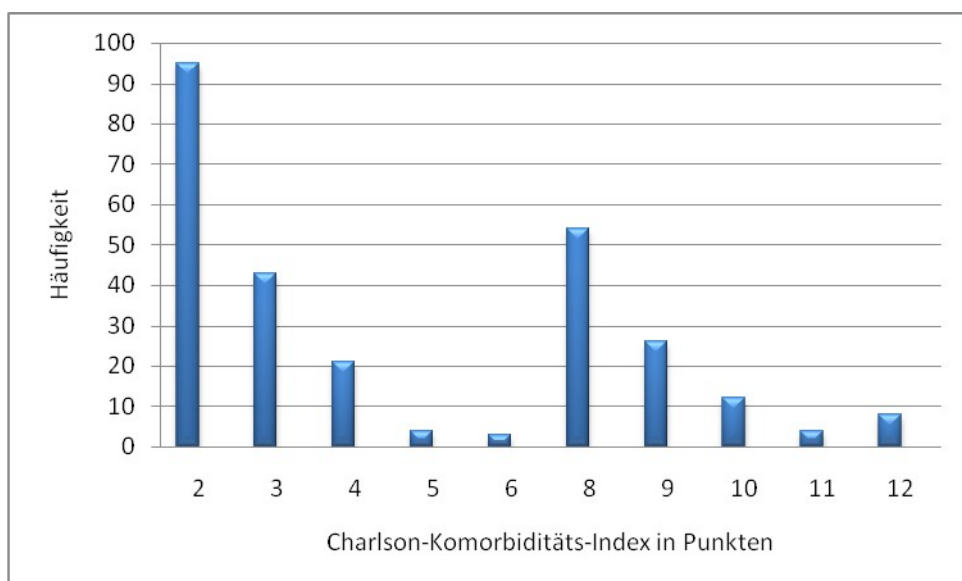


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des Charlson-Komorbiditätsindex nach Punkten ($n=270$)

5.1.3. Alkohol- und Nikotinkonsum zum Diagnosezeitpunkt

Durchschnittlich wurden in dieser Patientenpopulation 43,7 g Alkohol/d (SD=49,6; Min=0; Max=348) konsumiert.

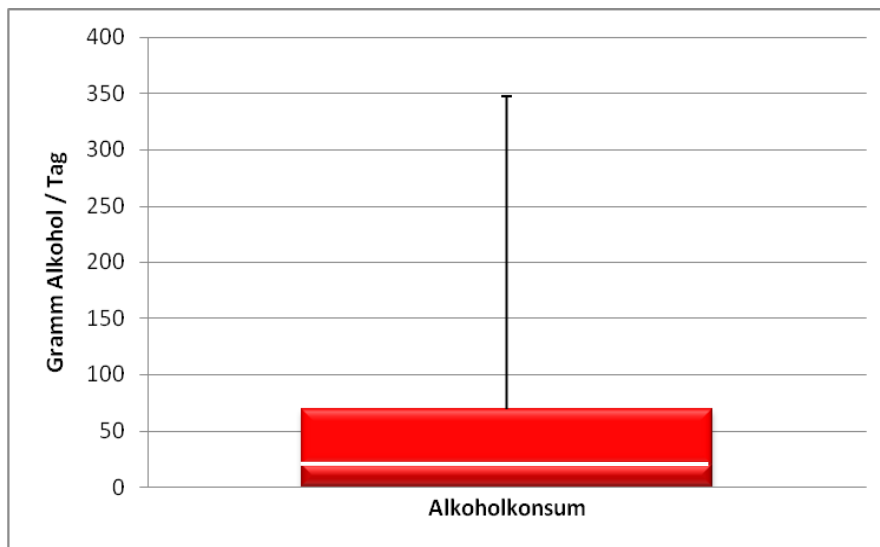


Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung des Alkoholkonsums der Patienten in g/d (n=270, Median = 20 g/d)

Der Nikotinkonsum betrug durchschnittlich 21,3 py (SD=17,4; Min=0; Max=80).

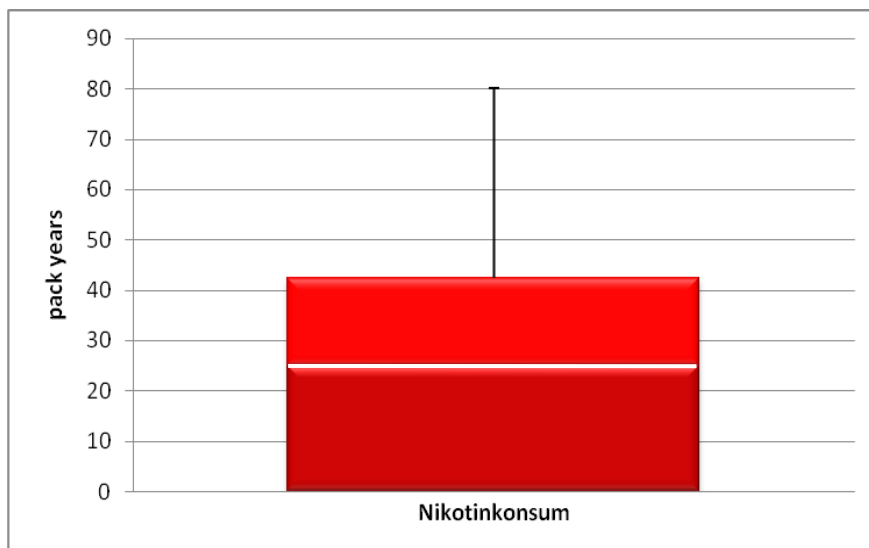


Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung des Nikotinkonsums der Patienten in „pack years“ (n=270, Median = 25 py)

5.1.4. Laborwerte zum Diagnosezeitpunkt

Eine Übersicht über die prätherapeutisch erhobenen und ausgewerteten Parameter mit Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Normwerten und Häufigkeiten der normgeteilten Laborwerte zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 3: Deskriptive Übersicht der prätherapeutisch erhobenen Laborwerte

Laborwert	Häufigkeit n (%)				Mittelwert (SD)	Median	Minimum	Maximum
	n (%)	unter Norm	Norm	über Norm				
Erythrozyten (Norm 3,9 - 5,7 mmol/l)	270 (100,0)	30 (11,1)	238 (88,1)	2 (0,7)	4,6 (0,5)	4,6	2,5	5,9
Leukozyten (Norm 3,8 - 10,5 Gpt/l)	270 (100,0)	1 (0,4)	218 (80,7)	51 (18,9)	8,7 (3,1)	8,2	3,1	30,3
Hämoglobin (Norm 7,5 - 10,5 mmol/l)	270 (100,0)	25 (9,3)	235 (87,0)	10 (3,7)	8,9 (1,1)	9,1	5,4	13,0
Hämatokrit (Norm 0,37 - 0,57)	270 (100,0)	27 (10,0)	242 (89,6)	1 (0,4)	0,43 (0,05)	0,44	0,28	0,53
Thrombozyten (Norm 140 - 345 Gpt/l)	270 (100,0)	15 (5,6)	224 (83,0)	31 (11,4)	256,9 (89,8)	247,5	69,0	628,0
Natrium (Norm 135 - 145 mmol/l)	270 (100,0)	34 (12,6)	228 (84,4)	8 (3)	139,2 (6,9)	139	120	236
Kalium (Norm 3,6 - 5,0 mmol/l)	270 (100,0)	18 (6,7)	231 (85,6)	21 (7,8)	4,3 (0,5)	4,26	3,3	5,7
Calcium (Norm 2,1 - 2,55 mmol/l)	261 (96,7)	5 (1,9)	248 (91,9)	8 (3,0)	2,3 (0,1)	2,3	2,0	3,4
Harnstoff (Norm 3,6 - 8,9 mmol/l)	261 (96,7)	94 (34,8)	158 (58,5)	9 (3,3)	4,5 (2,2)	4,14	2,0	18,2
Kreatinin (Norm 35 - 110 µmol/l)	262 (97,0)	0 (0,0)	241 (89,3)	21 (7,8)	84,9 (42,1)	78	36	603
CRP (Norm < 2,0 mg/l)	270 (100,0)	0 (0,0)	118 (43,7)	152 (56,3)	12,2 (22,4)	3,6	2,0	157,7
ALAT (Norm 0,08 - 0,37 µmol/l.s)	216 (80,0)	3 (1,1)	130 (48,1)	83 (30,7)	0,4 (0,3)	0,3	0,0	2,2
ASAT (Norm 0,08 - 0,30 µmol/l.s)	214 (79,3)	1 (0,4)	106 (39,3)	107 (39,6)	0,4 (0,4)	0,3	0,1	3,7
Gamma-GT (Norm 0,0 - 0,47 µmol/l.s)	221 (81,9)	0 (0,0)	83 (30,7)	138 (51,1)	1,2 (2,1)	0,6	0,1	19,1
AP (Norm 1,0 - 2,85 µmol/l.s)	177 (65,6)	49 (18,1)	119 (44,1)	9 (3,3)	1,5 (0,7)	1,3	0,4	4,7

Laborwert	Häufigkeit n (%)				Mittelwert (SD)	Median	Minimum	Maximum
	n (%)	unter Norm	Norm	über Norm				
INR (Norm 0,7 - 1,3)	263 (97,4)	0 (0,0)	256 (94,8)	7 (2,6)	1,0 (0,1)	1,0	0,8	2,1
PTT (Norm 26 - 36 sek)	263 (97,4)	12 (4,4)	223 (82,6)	28 (10,4)	31,7 (5,3)	31	22,2	89,3

5.1.5. Tumorbezogene Daten

Die Kopf-Hals-Tumoren waren auf verschiedene Lokalisationen verteilt: Mit 33,3% der Tumoren war der Larynx die häufigste Lokalisation. Es folgten Oropharynx (27,8%), Mundhöhle (19,3%), Hypopharynx (16,7%) und Nasopharynx (3,0%). Histologisch fand sich in 97,3% ein Plattenepithelkarzinom, sehr selten waren Adenokarzinome (1,1%) bzw. sonstige Karzinome (1,5%).

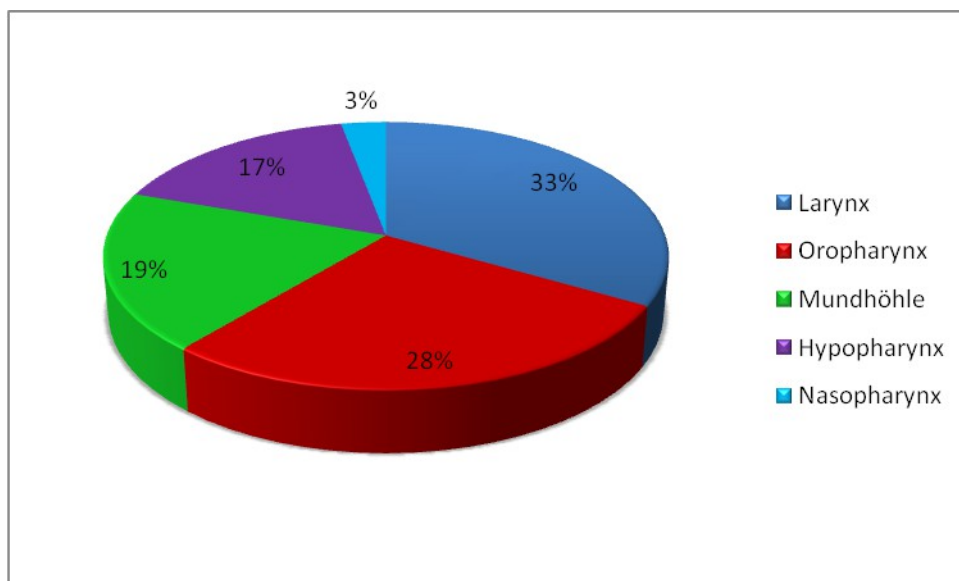


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der HNO-Tumor-Lokalisationen (n=270)

Zum Diagnosezeitpunkt befanden sich 48,9% der Patienten im T-Stadium 1 oder 2 und 51,1% befanden sich bereits im T-Stadium 3 oder 4. Bei 43,4% der Patienten fanden sich noch keine Lymphknotenmetastasen (N0), bei 56,6% waren die regionalen Lymphknoten bereits metastatisch befallen (N+). Lediglich 5,9% der Patienten wiesen

zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen (M+) auf. Beim Großteil (94,1%) wurden zu diesem Zeitpunkt keine Fernmetastasen diagnostiziert.

Nach UICC-Einteilung (Wittekind et al. 2002) befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 29,6% der Patienten im Stadium I oder II und 70,4% der Patienten in Stadium III oder IV.

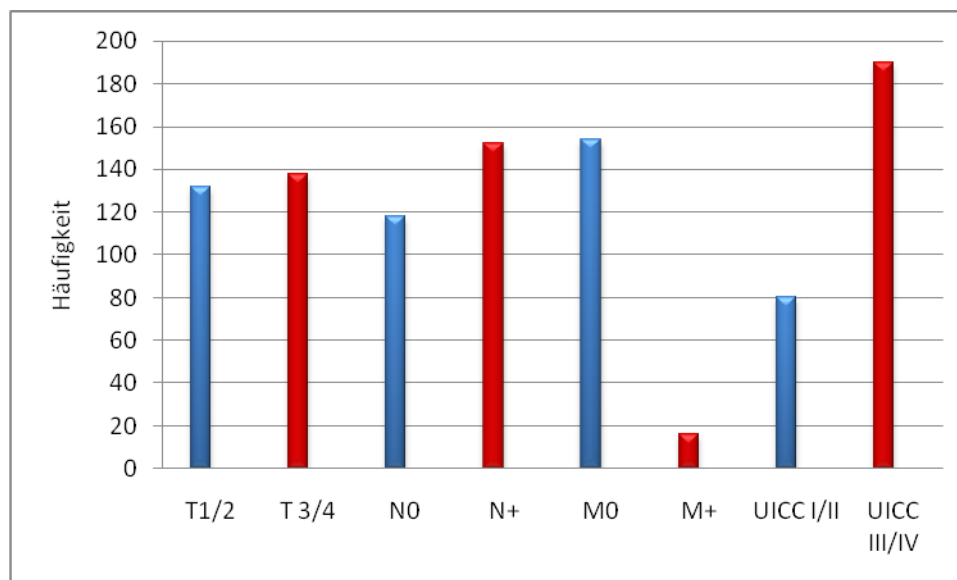


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der TNM- und UICC-Stadien der Patienten (n=270)

48,1% der Patienten wurden einer multimodalen Therapie zugeführt, 43,4% wurden ausschließlich chirurgisch behandelt und 4,1% erhielten nur Radiotherapie oder nur Chemotherapie. Weitere 4,1% der Patienten erhielten keine Therapie.

Tabelle 4: Übersicht über T- und N-Stadien und deren Verteilung

	Tx	T1	T2	T3	T4	Gesamt
Nx	1	2	1	0	2	6
N0	1	40	40	12	20	113
N1	0	3	6	8	10	27
N2	0	11	24	37	31	103
N3	0	1	3	5	12	21
Gesamt	2	57	74	62	75	270

5.1.6. Follow-up

Das mittlere Follow-up aller Patienten dieser Untersuchung betrug 39,9 Monate (SD=35,1; Min=0,1; Max=97). Das Follow-up der überlebenden Patienten betrug durchschnittlich 48,7 Monate (SD=22,7; Min=0,2; Max=97).

Im weiteren Verlauf der Nachbeobachtungszeit erlitten 27,8% der Patienten ein Rezidiv, 72,2% blieben rezidivfrei. Das Recurrence-free-survival betrug im Mittel 33,7 Monate (SD=27,9; Min=0; Max=97). 30,0% der Patienten verstarben innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Das Overall-survival betrug im Durchschnitt 40,0 Monate (SD=25,2; Min=0; Max=97).

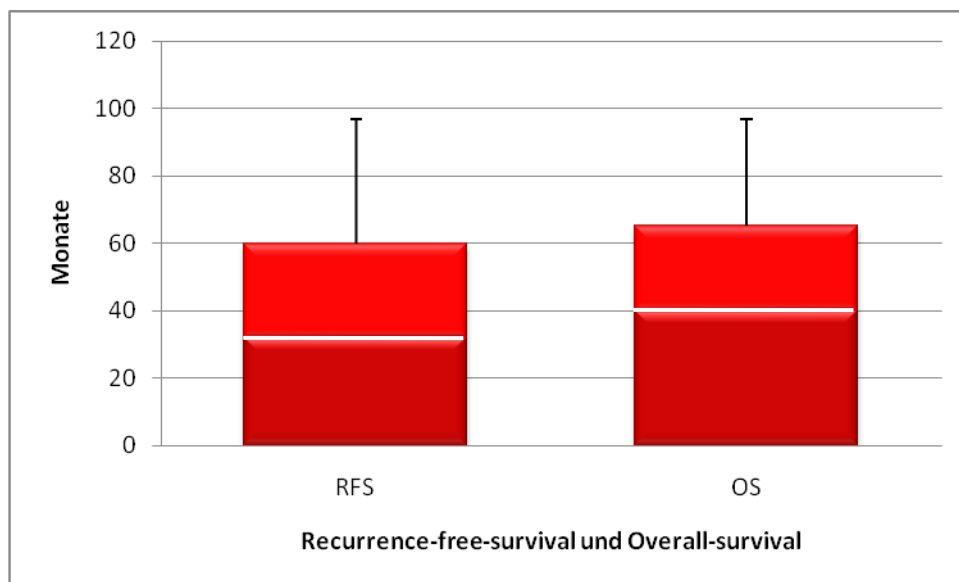


Abbildung 11: Boxplot Recurrence-free- und Overall-survival der Patienten (n=270)

Als Ereignisfälle wurden hier Rezidive und Todesfälle festgelegt, was auf 118 Patienten zutraf (43,7%). Als zensierte Fälle, also Überleben bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit oder Ausscheiden aus der Nachbeobachtungszeit aus anderen Gründen als Rezidiv oder Tod, gingen 152 Fälle (56,3%) in die Berechnungen ein.

5.2. Chi-Quadrat-Test

5.2.1. Chi-Quadrat-Test der Komorbiditäten bezogen auf onkologische Parameter

Zunächst wurden die Komorbiditäten bezüglich der onkologischen Parameter im Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Zu den getesteten Komorbiditäten zählen:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (< 60 Jahre/≥ 60 Jahre)
- BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$)
- Charlson-Komorbiditätsindex (≤ 3 Punkte / > 3 Punkte)
- Alkoholkonsum (Norm [$\leq 25 \text{ g/d}$] / $>$ Norm)
- Alkoholkonsum (< Median [20 g/d] / $>$ Median)
- Nichtraucher/Raucher
- Nikotinkonsum (< 25 py / ≥ 25 py)

Die onkologischen Parameter im Test sind:

- UICC-Stadium III/IV
- T-Stadium 3/4
- vorhandene Lymphknotenmetastasen (N+)
- vorhandene Fernmetastasen (M+)
- Rezidiv
- Tod

Die Ergebnisse des Tests sind in folgender Tabelle dargestellt. Dabei sind die signifikanten p-Werte, d.h. mit Signifikanzniveau unter 0,05, **fett** hervorgehoben.

Tabelle 5: Signifikanz der Komorbiditäten bezogen auf onkologische Parameter (n=270)

		UICC III/IV		T 3/4		N+		M+		Rezidiv		Tod - ja	
		n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*
Geschlecht	<i>m</i> (n = 234)	163 (69,7)	0,513	120 (51,3)	0,886	131 (56,0)	0,791	15 (6,4)	0,390	70 (29,9)	0,046	73 (31,2)	0,274
	<i>w</i> (n = 36)	27 (75,0)		18 (50,0)		21 (58,3)		1 (2,8)		5 (13,9)		8 (22,2)	
Alter (Jahre)	< 60 (n = 137)	112 (81,8)	< 0,001	79 (57,7)	0,029	91 (66,4)	0,001	5 (3,6)	0,108	43 (31,4)	0,179	42 (30,7)	0,811
	≥ 60 (n = 133)	78 (58,6)		59 (44,4)		61 (45,9)		11 (8,3)		32 (24,1)		39 (29,3)	
BMI (kg/m²)	≤ 25 (n = 134)	105 (78,4)	0,004	85 (63,4)	< 0,001	79 (59,0)	0,382	9 (6,7)	0,585	31 (23,1)	0,091	45 (33,6)	0,202
	> 25 (n = 136)	85 (62,5)		53 (39,0)		73 (53,7)		7 (5,1)		44 (32,4)		36 (26,5)	
Charlson-Index (Punkte)	≤ 3 (n = 138)	69 (50,0)	< 0,001	53 (38,4)	< 0,001	44 (31,9)	< 0,001	3 (2,2)	0,008	36 (26,1)	0,526	26 (18,8)	< 0,001
	> 3 (n = 132)	121 (91,7)		85 (64,4)		108 (81,8)		13 (9,8)		39 (29,5)		55 (41,7)	
Alkohol (g/d)	<i>Norm</i> (≤ 25g/d) (n = 147)	98 (66,7)	0,145	67 (45,6)	0,047	76 (51,7)	0,096	6 (4,1)	0,161	41 (27,9)	0,964	44 (29,9)	0,058
	<i>> Norm</i> (n = 123)	92 (74,8)		71 (57,7)		76 (61,8)		10 (8,1)		34 (27,6)		37 (30,1)	
	< <i>Median</i> (≤ 20g/d) (n=135)	86 (63,7)	0,016	59 (43,7)	0,015	65 (48,1)	0,007	6 (4,4)	0,303	37 (27,4)	0,892	29 (21,5)	0,002
	> <i>Median</i> (> 20g/d) (n=135)	104 (77,0)		79 (58,5)		87 (64,4)		10 (7,4)		38 (28,1)		52 (38,5)	
Nikotin (py)	<i>NR</i> (n = 82)	49 (59,8)	0,012	29 (35,4)	0,001	40 (48,8)	0,100	6 (7,3)	0,523	23 (28,0)	0,948	65 (48,1)	0,013
	<i>Raucher</i> (n = 188)	141 (75,0)		109 (58,0)		112 (59,6)		10 (5,3)		52 (27,7)		16 (11,9)	
	< 25 <i>py</i> (n = 133)	84 (63,2)	0,003	55 (41,4)	0,001	69 (51,9)	0,149	9 (6,8)	0,564	29 (21,8)	0,031	52 (39,1)	0,004
	≥ 25 <i>py</i> (n = 137)	106 (77,4)		83 (60,6)		83 (60,6)		7 (5,1)		46 (33,6)		29 (21,2)	

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson

5.2.2. Chi-Quadrat-Test der Laborwerte bezogen auf onkologische Parameter

Jeder Laborwert wurde sowohl norm- als auch mediangeteilt bezüglich der onkologischen Parameter (siehe 5.2.1.) im Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht.

5.2.2.1. Blutbild

Im Bereich der *normgeteilten* Blutbild-Laborparameter erwies sich die Thrombozytenkonzentration bezüglich des T-Stadiums als signifikant. Dabei befanden sich 111 von 224 Patienten (49,6%) mit einer normalen Thrombozytenkonzentration und 21 von 31 Patienten (67,7%) mit einer erhöhten Thrombozytenkonzentration im T 3/4-Stadium. Eine erhöhte Thrombozytenkonzentration ging als signifikant ($p=0,049$) häufiger mit einem fortgeschrittenen T-Stadium einher.

Auch im Bereich der Todesfälle zeigten sich Signifikanzen. Dabei kam es zu signifikant ($p=0,003$) mehr Todesfällen bei Patienten mit einer Erythrozytenkonzentration unter der Norm (16 Todesfälle von 35 Patienten, 53,5%) als bei Patienten mit einer normalen Erythrozytenkonzentration (65 von 240 Patienten, 27,1%). Auch bei einer Hämoglobinkonzentration unter der Norm starben signifikant ($p=0,044$) mehr Patienten (12 von 25 Patienten, 48,0%) als bei einer normalen Hämoglobinkonzentration (67 Todesfälle bei 235 Patienten, 28,5%). Der Hämatokritwert erwies sich diesbezüglich ebenfalls als signifikant ($p=0,009$) – es starben 51,9% der Patienten mit einem zu niedrigen Hämatokrit (14 von 27 Patienten) im Gegensatz zu 27,7% der Patienten mit normalem Wert (67 von 242 Patienten).

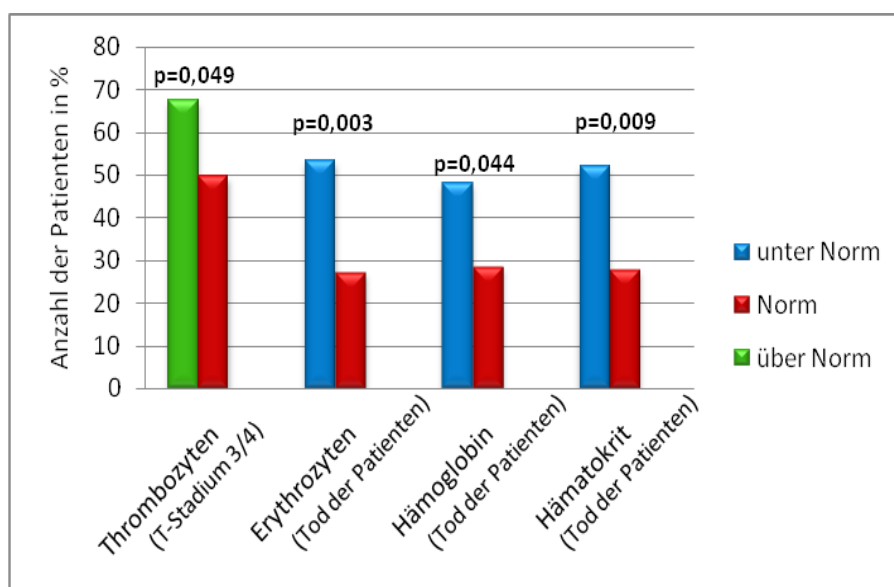


Abbildung 12: Signifikante Laborparameter (normgeteilt) aus dem Bereich „Blutbild“ bezogen auf onkologische Parameter

Auch die *mediangeteilten* Blutbild-Laborparameter wiesen einige Signifikanzen auf. Dabei zeigte sich der Erythrozytenwert bezüglich UICC-Klassifikation, T-Stadium, Fernmetastasen und Todesfällen signifikant. So befanden sich 77,8% der Patienten (105 von 135) mit einem Erythrozytenwert unter dem Median im UICC-Stadium III/IV, im Gegensatz zu 63,0% der Patienten (85 von 135) mit einem Wert über dem Median ($p=0,008$). Mit einem p -Wert von 0,001 erwies sich auch das T-Stadium als signifikant, hier befanden sich 61,5% der Patienten (83 von 135) unter dem medianen Erythrozytenwert in Stadium 3 oder 4, während es bei einem Wert über Median nur 40,7% (55 von 135) waren. Fernmetastasen wiesen 8,9% der Patienten (12 von 135) mit Werten unter dem Median auf, hingegen nur 3,0% der Patienten (4 von 135) über dem Median ($p=0,039$). Auch starben in der Gruppe unter dem medianen Erythrozytenwert signifikant ($p=0,002$) mehr Patienten (52 von 135, 38,5%) als in der Gruppe über Median (29 von 135 Patienten, 21,5%).

In dieser Gruppe der mediangeteilten Parameter wies auch der Leukozytenwert einige Signifikanzen auf: es befanden sich signifikant ($p<0,001$) mehr Patienten in einem höheren UICC-Stadium (III+IV), wenn der Leukozytenwert über dem Median lag (110 von 135, 81,5% bei Patienten über Median; 80 von 135, 59,6% bei Patienten unter Median). Auch im T-Stadium 3+4 fanden sich bei einem Leukozytenwert über dem Median mehr Patienten (48 von 135, 66,7%) als bei Leukozytenwerten unter dem Median (90 von 135 Patienten, 35,6%) ($p<0,001$). Einen positiven Lymphknotenbefall (N+) wiesen lediglich 47,4% der Patienten (64 von 135) unter dem medianen Leukozytenwert auf, hingegen 65,2% der Patienten (88 von 135) über dem Median ($p=0,003$). Auch bei den Todesfällen erwies sich der mediangeteilte Leukozytenwert als signifikant ($p=0,005$): hier starben in der Gruppe unter Median 22,2% (30 von 135 Patienten), in der Gruppe über Median waren es 37,8% (51 von 135 Patienten).

Der mediangeteilte Hämoglobinwert wies wiederum eine Signifikanz ($p=0,015$) beim T-Stadium auf. Es befanden sich 79 der 135 Patienten (58,5%) unterhalb des medianen Hämoglobinwertes im T-Stadium 3 oder 4. Bei Hämoglobinwerten über dem Median waren es 59 von 135 Patienten (43,7%).

Der mediangeteilte Hämatokritwert zeigte sich bezüglich der Todesfälle signifikant ($p=0,046$). Hier starben bei Werten unter dem Median 48 von 135 Patienten (35,6%), bei Werten über dem Median gab es bei 135 Patienten 33 Todesfälle (24,4%).

Außerdem zeigten sich auch hier Signifikanzen beim Thrombozytenwert. Es befanden sich 79,3% der Patienten (107 von 135) über Medianwert im UICC-Stadium III/IV gegenüber zu 61,5% der Patienten (83 von 135) unter Median ($p=0,001$). Ebenso befanden sich auch signifikant ($p<0,001$) mehr Patienten der Gruppe mit Thrombozytenwerten über dem Median in den höheren T-Stadien 3 und 4 (84 von 135 Patienten, 62,2%). In der Gruppe unter Median waren es 54 von 135 Patienten (40,0%). Die folgende Abbildung zeigt am Beispiel der Erythrozyten die Signifikanzen bezüglich der einzelnen getesteten onkologischen Parameter.

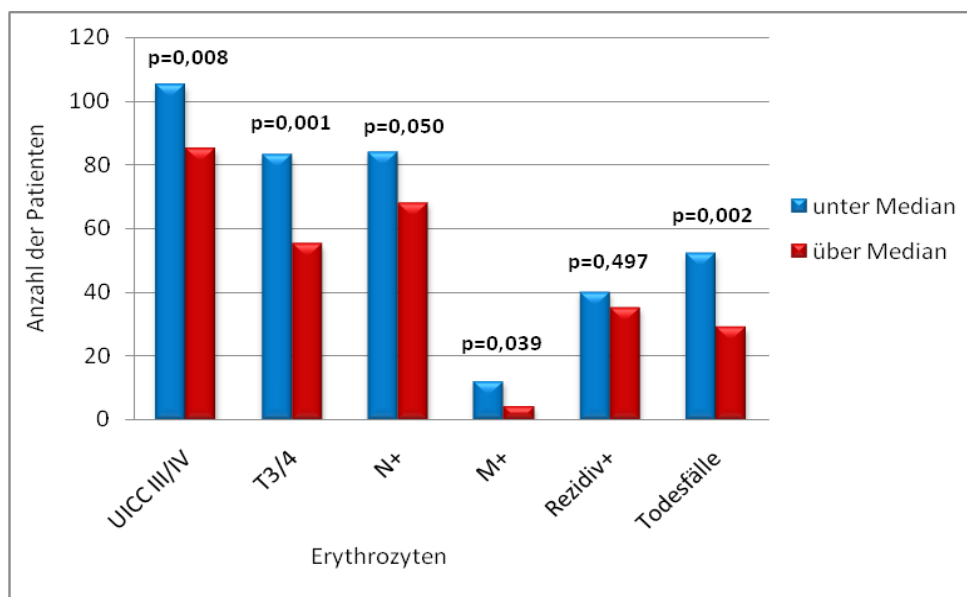


Abbildung 13: Signifikanzen des mediangeteilten Erythrozytenwertes bezüglich onkologischer Parameter

5.2.2.2. Elektrolyte

Im Bereich der *normgeteilten* Elektrolyt-Parameter wiesen lediglich Calcium und Harnstoff einige Signifikanzen auf.

Die Calciumwerte korrelieren hier signifikant ($p=0,026$) mit der Fernmetastasierung, so wiesen in der Gruppe der normokalzämischen Patienten lediglich 5,6% (14 von 248) Fernmetastasen auf, in der Gruppe der hyperkalzämischen Patienten waren es 25,0% (2 von 8). Auch im Bereich der Todesfälle wiesen die Calciumwerte Signifikanzen ($p=0,046$) auf: 62,5% der hyperkalzämischen Patienten starben (5 von 8), während es in der Gruppe der normokalzämischen Patienten nur 29,4% (73 von 248) waren.

Harnstoff erwies sich u.a. im Bereich der UICC-Klassifikation als signifikant ($p < 0,001$). Hier befanden sich 82 der 94 Patienten (87,2%) der Gruppe unter der Norm im Stadium III/IV, in der Gruppe der Normwerte waren es 62,0% (98 von 158 Patienten). Außerdem befanden sich prozentual mehr Patienten (69,1%, 65 von 94 Patienten) aus der Gruppe mit niedrigeren Harnstoffwerten in höheren T-Stadien (3 und 4) als Patienten aus der Normwertgruppe (41,1%, 65 von 158 Patienten) ($p < 0,001$). Auch bei Lymphknotenmetastasierungen zeigten sich Unterschiede: 71,3% der Patienten (67 von 94) mit niedrigen Harnstoffwerten wiesen Lymphknotenmetastasen auf, während es in der Normgruppe 48,7% (77 von 158 Patienten) waren ($p < 0,001$).

In der *mediangeteilten* Analyse wies Harnstoff in genau denselben Punkten Signifikanzen auf: 80,9% der Patienten (106 von 131) unter dem medianen Harnstoffwert befanden sich im UICC-Stadium III/IV, während es in der Gruppe über Medianwert 61,8% der Patienten (81 von 130) waren ($p = 0,001$). Ähnliches findet sich beim T-Stadium, wo sich mit 79 der 131 Patienten unter dem medianen Wert signifikant ($p = 0,011$) mehr Patienten (60,3%) in höheren Tumorstadien befinden, als in der Gruppe über dem medianen Wert (58 von 130 Patienten, 44,3%). Auch beim Lymphknotenbefall scheint die Gruppe über Median leicht im Vorteil zu sein, hier hatten 64 der 130 Patienten (48,9%) Lymphknotenmetastasen, während es in der Gruppe unter Medianwert 64,9% (85 von 131 Patienten) waren ($p = 0,011$). Auch der mediangeteilte Kreatininwert erscheint hier im T-Stadium signifikant ($p = 0,048$). Hier befanden sich 76 der 131 Patienten (58,0%) unter Medianwert in Stadium 3 oder 4, während es bei Patienten über Medianwert 60 der 131 Patienten (45,8%) waren.

Die folgende Abbildung zeigt für den Laborparameter Harnstoff sowohl die normgeteilten als auch mediangeteilten Signifikanzen bezüglich der onkologischen Parameter.

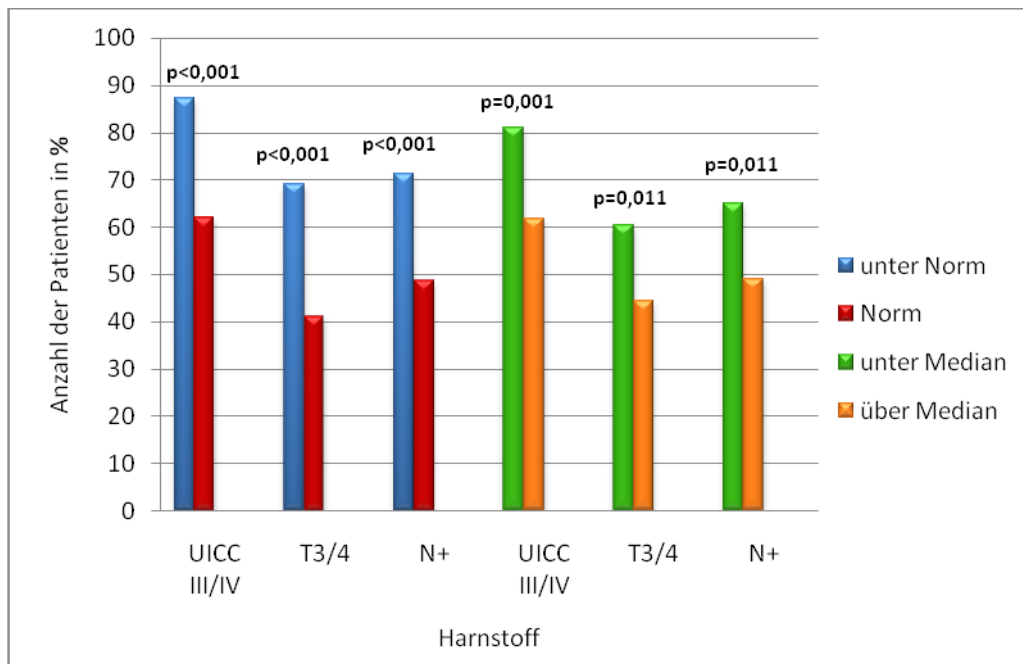


Abbildung 14: Signifikanzen für Harnstoff (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter

5.2.2.3. CRP

Der Entzündungsparameter CRP wies sowohl in der norm- als auch in der mediangeteilten Betrachtung Signifikanzen auf.

In der *normgeteilten* Analyse befanden sich mit 117 von 152 Patienten (77,0%) mit erhöhten CRP-Werten signifikant ($p=0,007$) mehr Patienten im UICC-Stadium III/IV als in der Gruppe mit normalen CRP-Werten (73 von 118 Patienten, 61,9%). Ähnliches gilt für das T-Stadium 3/4, wo sich 59,2% der Patienten (90 von 152) mit erhöhten CRP-Werten fanden und 40,7% der Patienten (48 von 118) mit einer normalen CRP-Konzentration ($p=0,003$). Auch bei den Todesfällen zeigte sich eine signifikante ($p=0,002$) Häufung mit 57 Todesfällen von 152 Patienten (37,5%) in der Gruppe über der Norm im Gegensatz zu 24 Todesfällen von 118 Patienten (20,3%) in der Normwertgruppe.

Die *mediangeteilte* Analyse bezüglich des CRP-Wertes lässt in dieser Population ähnliche Schlüsse zu. So finden sich wiederum signifikant ($p=0,001$) mehr Patienten mit CRP-Werten über dem Median (107 von 135 Patienten, 79,3%) in einem höheren UICC-Stadium III/IV als Patienten mit CRP-Werten unter Median (83 von 135 Patienten, 61,5%).

Ebenso finden sich auch mit 64,4% deutlich mehr Patienten (87 von 135) der Gruppe über Medianwert im T-Stadium 3 oder 4 als 37,8% der Patienten in der Gruppe unter Medianwert (51 von 135 Patienten) ($p < 0,001$). Auch bezüglich der Todesfälle zeichnet sich wieder eine deutliche Signifikanz ($p < 0,001$) ab. Hier starben 40,0% der Patienten (54 von 135) in der Gruppe über Median im Gegensatz zu 20,0% der Patienten (27 von 135) in der Gruppe unter Median.

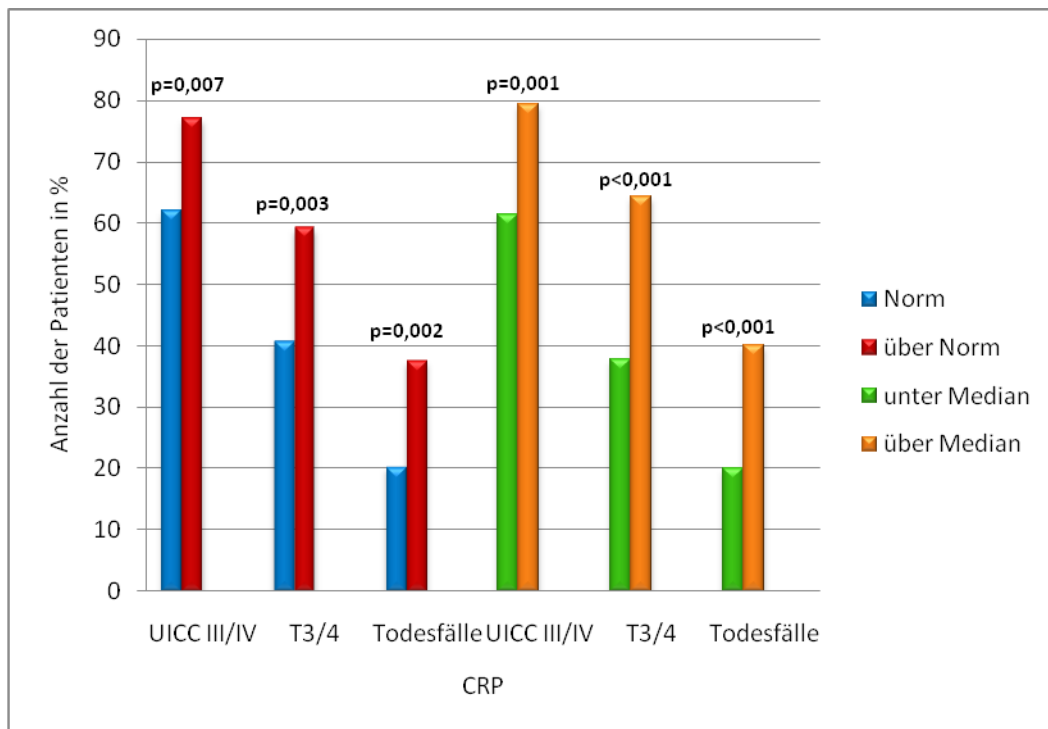


Abbildung 15: Signifikanzen des Laborparameters CRP (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter

5.2.2.4. Leberwerte

Die in dieser Analyse untersuchten *normgeteilten* Leberparameter zeigten im Chi-Quadrat-Test keinerlei Signifikanzen bezüglich der onkologischen Parameter.

In der *mediangeteilten* Analyse erwies sich nur die Alkalische Phosphatase bezüglich UICC-, T-, N-Stadium und Todesfällen als signifikant. Im UICC-Stadium III/IV befanden sich mit 80,9% der Patienten (72 von 88) über Medianwert signifikant ($p = 0,041$) mehr als mit 68,5% der Patienten (61 von 89) unter Medianwert.

Auch bezüglich der höheren T-Stadien 3 und 4 befanden sich in der Gruppe über Medianwert mit 56 von 88 Patienten (62,9%) deutlich mehr Patienten als mit 43 von 89

(48,3%) in der Gruppe unter Medianwert ($p=0,040$). Hingegen fanden sich in 10 von 89 Fällen (11,4%) der Gruppe unter Medianwert bereits Fernmetastasen, während das in der Gruppe über Medianwert nur bei 3 von 88 Patienten (3,4%) der Fall war ($p=0,046$). Außerdem starben wiederum signifikant ($p=0,003$) mehr Patienten der Gruppe über Median (36 von 88, 40,9%) als Patienten der Gruppe unter Median (18 von 89, 20,2%).

5.2.2.5. Gerinnung

Im Bereich Gerinnung erwies sich nur PTT bezüglich einiger onkologischer Parameter als signifikant.

In der *normgeteilten* Analyse fanden sich mit 22 von 28 Patienten (78,6%) über der Norm signifikant ($p=0,013$) mehr Patienten mit Lymphknotenmetastasen als in der Gruppe in der Norm (120 von 223 Patienten, 53,8%). Auch die Rezidivhäufigkeit scheint mit 46,4% der Patienten (13 von 28) in der Gruppe über der Norm deutlich höher zu liegen als in der Normwertgruppe (61 von 223 Patienten, 27,4%) ($p=0,037$). Ebenso starben mit 15 von 28 Patienten (53,6%) in der Gruppe über Normwert prozentual gesehen signifikant ($p=0,004$) mehr Patienten als in der Normwertgruppe (61 von 223 Patienten, 27,4%).

In der *mediangeteilten* Analyse zeigten sich neben UICC- und T-Stadium wieder Rezidivfälle und Todesfälle signifikant. So befanden sich bereits 79,4% der Patienten (104 von 132) über Median im UICC-Stadium III/IV, während das in der Gruppe unter Median mit 83 von 131 (63,4%) signifikant ($p=0,006$) weniger Patienten betraf. Auch im T-Stadium 3 und 4 fanden sich signifikant ($p<0,001$) mehr Patienten der Gruppe über Median (84 von 132 Patienten, 64,1%) als der Gruppe unter Median (53 von 131 Patienten, 40,5%). Die Gruppe über Median war auch mit 35,9% der Patienten (47 von 132) signifikant ($p=0,011$) häufiger von Rezidiven betroffen als die Gruppe unter Median (28 von 131 Patienten, 21,4%). Ähnliches findet man bei den Todesfällen. Hier kam es ebenso in der Gruppe über Median signifikant ($p=0,001$) häufiger zu Todesfällen (53 von 132 Patienten, 40,2%) als in der Gruppe unter Median (27 von 131 Patienten, 20,6%).

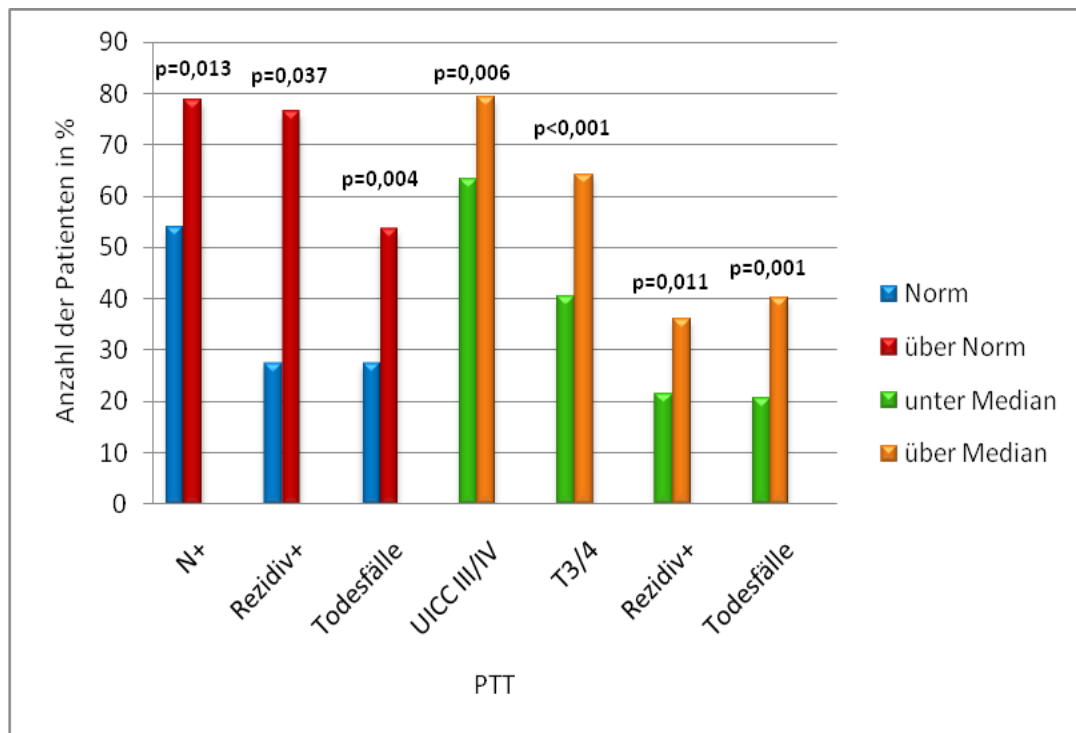


Abbildung 16: Signifikanzen des Laborparameters PTT (norm- und mediangeteilt) bezüglich onkologischer Parameter

5.3. Univariate Analysen

5.3.1. Kaplan-Meier-Analyse der Komorbiditäten

Zunächst wurden die Komorbiditäten mit der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse untersucht. Dies geschah sowohl bezogen auf Overall-survival (OS) als auch auf Recurrence-free-survival (RFS). Untersucht wurden wieder die folgenden Komorbiditäten:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (< 60 Jahre/≥ 60 Jahre)
- BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ / $> 25 \text{ kg/m}^2$)
- Charlson-Komorbiditätsindex (≤ 3 Punkte/ > 3 Punkte)
- Alkoholkonsum (Norm [$\leq 25 \text{ g/d}$]/> Norm)
- Alkoholkonsum (< Median [20 g/d]/> Median)
- Nichtraucher/Raucher
- Nikotinkonsum (< 25 py/≥ 25 py)

Sowohl bezüglich Overall-survival als auch bezüglich Recurrence-free-survival erwiesen sich Charlson-Komorbiditätsindex (≤ 3 Punkte/ > 3 Punkte), Alkoholkonsum (Norm [≤ 25 g/d]/ $>$ Norm und $<$ Median [20 g/d]/ $>$ Median) und Nikotinkonsum (< 25 py/ ≥ 25 py) als signifikant. Geschlechtsspezifische Unterschiede traten nur in der Analyse bezüglich Recurrence-free-survival auf. Einen Überblick über die einzelnen Werte und Signifikanzen gibt die folgende Tabelle, wobei signifikante Werte wieder **fett** hervorgehoben wurden:

Tabelle 6: *Kaplan-Meier-Analyse der Komorbiditätsparameter bezüglich Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS)*

		n (%)	OS in Monaten (Median)	Signifikanz ***	RFS in Monaten (Median)	Signifikanz ***
Geschlecht	w	36 (13,3)	71,3	0,079	68,3	0,034
	m	234 (86,7)	59,5		58,5	
Alter (Jahre)	< 60	137 (50,7)	67,8	0,890	63,4	0,549
	≥ 60	133 (49,3)	59,5		97,2	
BMI (kg/m²)	≤ 25	134 (49,6)	59,0	0,172	55,4	0,162
	> 25	136 (50,4)	67,8		97,1	
Charlson-Index (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	84,4	$< 0,001$	97,2	$< 0,001$
	> 3	138 (51,1)	44,1		32,2	
Alkohol (g/d)	Norm (≤ 25)	147 (54,4)	84,4	0,025	98,0	0,036
	über Norm	123 (45,6)	56,3		35,0	
	$<$ Median (≤ 20)	135 (50,0)	84,4	0,001	97,5	0,002
	$>$ Median (≥ 20)	135 (50,0)	54,8		33,6	
Nikotin (py)	NR	82 (30,4)	68,8	0,084	96,3	0,075
	Raucher	188 (69,6)	59,0		55,4	
	< 25	137 (50,7)	84,3	0,001	98,2	$< 0,001$
	≥ 25	133 (49,3)	54,8		32,9	

*** p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Diagramme bezüglich Overall-survival der drei Parameter, die später in die multivariate Analyse als Teil der „stabilen Parameter“ einfließen, also Charlson-Komorbiditätsindex (≤ 3 Punkte/ > 3 Punkte), Alkoholkonsum ($<$ Median [20 g/d]/ $>$ Median) und Nikotinkonsum (< 25 py/ ≥ 25 py).

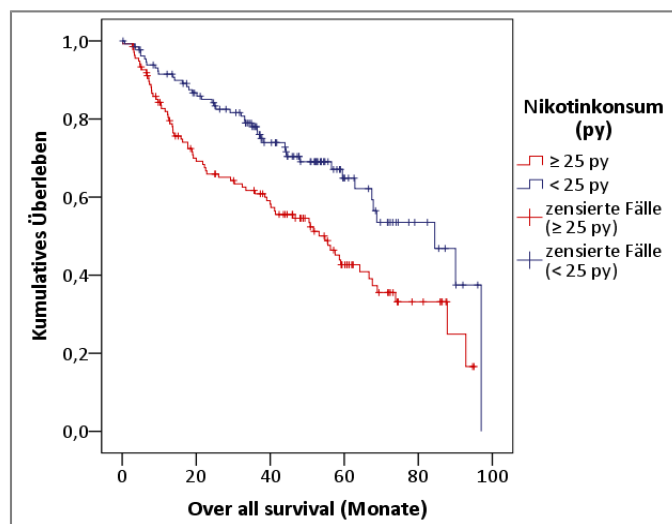
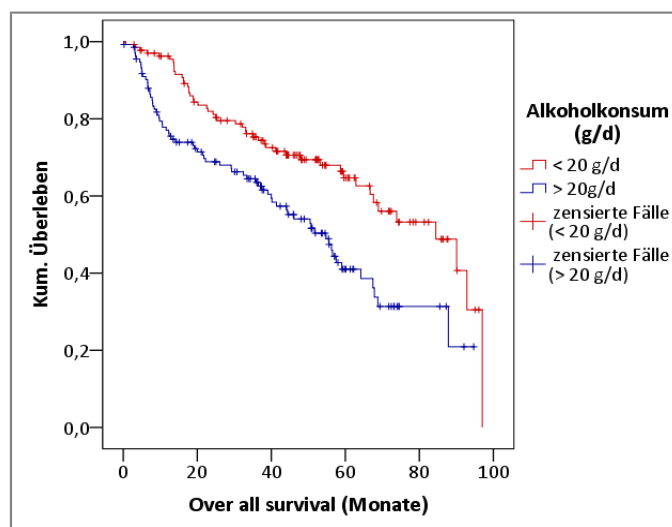
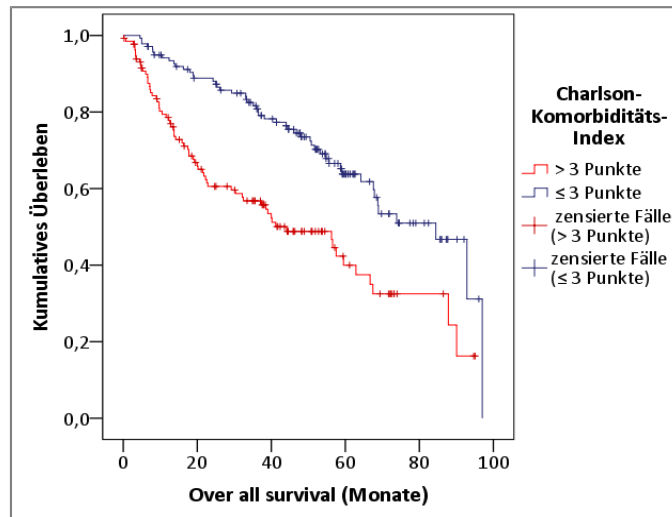


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenszeit-Diagramme der drei signifikanten Komorbiditäts-Parameter bezüglich Overall-survival (OS): Charlson-Komorbiditätsindex, Alkoholkonsum (mediangeteilt) und Nikotinkonsum (mediangeteilt)

5.3.2. Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäten

Die Komorbiditäts-Parameter wurden außerdem einer univariaten Cox-Regressionsanalyse – wiederum bezogen auf Overall-survival und Recurrence-free-survival – unterzogen. Es wurden die Ereignisfälle, definiert als Rezidiv oder Tod des Patienten, und die zensierten Fälle verglichen. Die Signifikanzen der Analyse bezüglich *Overall-survival* sind wieder **fett** hervorgehoben in der folgenden Tabelle dargestellt. Außerdem kann man aus dieser Tabelle die Hazard-Ratio der jeweiligen Berechnung ablesen. Diese ist hier so zu interpretieren, dass immer der unten stehende der beiden zu vergleichenden Werte das zusätzliche Risiko eines Ereignisfalles trägt. So haben z.B. Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex > 3 Punkten ein ca. 2,2-fach höheres Risiko eines Ereignisfalles als Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex ≤ 3 Punkten (p<0,001).

Tabelle 7: Univariate Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäts-Parameter bezogen auf Overall-survival (OS)

		n (%)	Ereignisse (Rezidiv/Tod)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Geschlecht	w	36 (13,3)	10	26	0,083	1,775	0,928	3,397
	m	234 (86,7)	108	126				
Alter (Jahre)	< 60	137 (50,7)	63	74	0,890	1,026	0,712	1,479
	≥ 60	133 (49,3)	55	78				
BMI (kg/m²)	≤ 25	134 (49,6)	62	72	0,174	0,777	0,540	1,118
	> 25	136 (50,4)	56	80				
Charlson-Index (Punkte)	≤ 3	132 (48,9)	50	88	< 0,001	2,198	1,518	3,183
	> 3	138 (51,1)	68	64				
Alkohol (g/d)	Norm (≤ 25)	147 (54,4)	58	89	0,026	1,512	1,050	2,176
	über Norm	123 (45,6)	60	63				
	< Median (≤ 20)	135 (50,0)	49	86	0,001	1,876	1,295	2,717
	> Median (≥ 20)	135 (50,0)	69	66				
Nikotin (py)	NR	82 (30,4)	29	53	0,086	1,453	0,949	2,223
	Raucher	188 (69,6)	89	99				
	< 25	137 (50,7)	44	89	0,002	1,840	1,263	2,681
	≥ 25	133 (49,3)	74	63				

Die signifikanten Parameter dieser Analyse – also Charlson-Komorbiditätsindex, Alkohol (norm- und mediangeteilt) und Nikotinkonsum (mediangeteilt) zeigten sich ebenfalls in der univariaten Cox-Regressionsanalyse bezogen auf *Recurrence-free-survival* signifikant. Hier kam auch noch die Signifikanz bezüglich des Geschlechtes hinzu, wo Männer ein 1,2-fach höheres Risiko für ein Ereignis zu haben scheinen als Frauen (p=0,038). Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle, wo Signifikanzen wieder **fett** hervorgehoben wurden:

Tabelle 8: *Univariate Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäts-Parameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)*

		n (%)	Ereignisse (Rezidiv/Tod)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Geschlecht	w	36 (13,3)	10	26	0,038	1,990	1,040	3,806
	m	234 (86,7)	108	126				
Alter (Jahre)	< 60	137 (50,7)	63	74	0,550	0,895	0,623	1,287
	≥ 60	133 (49,3)	55	78				
BMI (kg/m²)	≤ 25	134 (49,6)	62	72	0,164	0,773	0,537	1,111
	> 25	136 (50,4)	56	80				
Charlson-Index (Punkte)	≤ 3	132 (48,9)	50	88	< 0,001	1,979	1,368	2,864
	> 3	138 (51,1)	68	64				
Alkohol (g/d)	Norm (≤ 25)	147 (54,4)	58	89	0,037	1,469	1,023	2,110
	über Norm	123 (45,6)	60	63				
	< Median (≤ 20)	135 (50,0)	49	86	0,002	1,795	1,244	2,591
	> Median (≥ 20)	135 (50,0)	69	66				
Nikotin (py)	NR	82 (30,4)	29	53	0,077	1,462	0,960	2,226
	Raucher	188 (69,6)	89	99				
	< 25	137 (50,7)	44	89	0,001	1,929	1,327	2,804
	≥ 25	133 (49,3)	74	63				

5.3.3. Univariate Analyse der onkologischen Parameter

Die onkologischen Parameter wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests bezüglich Gesamtüberleben (Overall-survival in Monaten) und rezidivfreiem Überleben (Recurrence-free-survival in Monaten) statistisch analysiert.

Die onkologischen Parameter in dieser Berechnung sind:

- UICC-Stadium I/II vs. III/IV (Kaplan-Meier-Analyse)
- T-Stadium 1/2 vs. 3/4 (Kaplan-Meier-Analyse)
- Lymphknotenstatus N0 vs. N+ (Kaplan-Meier-Analyse)
- Fernmetastasenstatus M0 vs. M+ (Kaplan-Meier-Analyse)
- Rezidivfälle ja vs. nein (Mann-Whitney-U-Test)

Dabei konnte lediglich für die Rezidivfälle bezüglich des Overall-survival keine Signifikanz gefunden werden ($p=0,709$). Alle anderen onkologischen Parameter erwiesen sich sowohl bezüglich Overall-survival als auch bezüglich Recurrence-free-survival als signifikant. Die jeweiligen p-Werte sind zusammen mit den entsprechenden Overall-survival- und Recurrence-free-survival-Zeiten in der folgenden Tabelle dargestellt. Alle p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 sind **fett** hervorgehoben.

Tabelle 9: Kaplan-Meier-Analyse und Mann-Whitney-U-Test der onkologischen Parameter bezüglich Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS)

		n (%)	OS (Median)	Signifikanz	RFS (Median)	Signifikanz
UICC-Stadium ***	I/II	80 (29,6)	84,4	0,001	97,1	0,003
	III/IV	190 (70,4)	56,6		39,8	
T-Stadium ***	T1/2	132 (48,9)	84,4	0,001	97,3	0,001
	T3/4	138 (51,1)	51,7		33,4	
N-Stadium ***	N0	118 (43,4)	90,1	< 0,001	97,2	0,001
	N+	152 (56,3)	44,1		33,1	
M-Stadium ***	M0	254 (94,1)	67,6	0,004	66,8	0,023
	M+	15 (5,9)	21,4		13,4	
Rezidiv **	nein	195 (72,2)	39,8	0,709	40,3	< 0,001
	ja	75 (27,8)	36,5		11,9	

**Mann-Whitney-U-Test

***p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox)(Kaplan-Meier-Analyse)

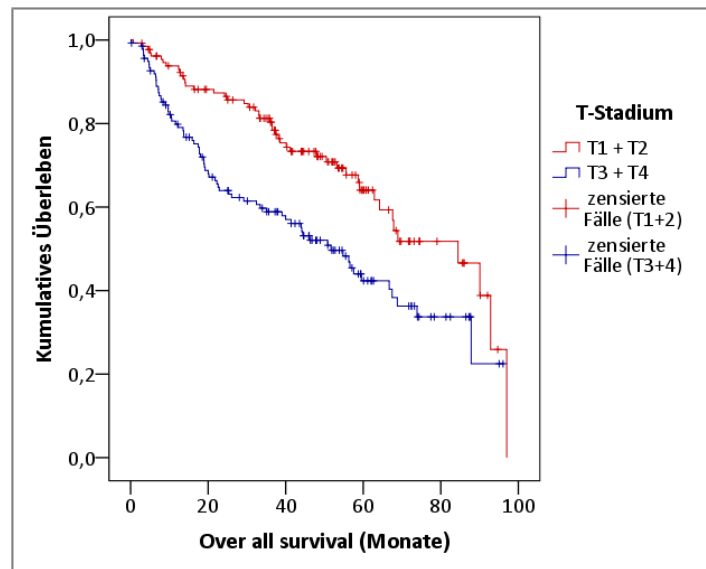


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Diagramm des onkologischen Parameters „T-Stadium“ bezüglich Overall-survival (OS), $p=0,001$

5.3.4. Kaplan-Meier-Analyse der Laborwerte

Auch die Laborparameter wurden einer Kaplan-Meier-Analyse unterzogen. Dies geschah wiederum sowohl für Overall-survival als auch für Recurrence-free-survival. In der folgenden Tabelle sind die *normgeteilten* Laborwerte mit ihren Häufigkeiten, den medianen Overall-survival- und Recurrence-free-survival-Zeiten und den entsprechenden Signifikanzwerten dargestellt. P-Werte $<0,05$ sind wieder **fett** hervorgehoben.

Tabelle 10: Kaplan-Meier-Analyse der normgeteilten Laborparameter bezogen auf Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS)

		Gesamt	n (%)	OS in Monaten (Median)	Signifikanz ***	RFS in Monaten (Median)	Signifikanz ***
Erythrozyten Norm (3,9 - 5,7 mmol/l)	Anämie	270	30 (11,1)	20,0	$<0,001$	10,6	$<0,001$
	keine Anämie		240 (88,9)	67,6		97,2	
Leukozyten Norm (3,8 - 10,5 Gpt/l)	Leukozytose	270	51 (18,9)	56,3	0,141	45,8	0,209
	Norm		218 (80,7)	67,6		66,8	

		Gesamt	n (%)	OS in Monaten (Median)	Signifikanz ***	RFS in Monaten (Median)	Signifikanz ***
Hämoglobin Norm (7,5 - 10,5 mmol/l)	<i>unter Norm</i>	270	25 (9,3)	24,3	0,002	18,9	0,070
	<i>Norm</i>		235 (87,0)	67,5		66,8	
Hämatokrit Norm (0,37 - 0,57)	<i>unter Norm</i>	270	27 (10,0)	20,0	< 0,001	12,2	0,006
	<i>Norm</i>		242 (89,6)	67,6		66,8	
Thrombozyten Norm (140 - 345 Gpt/l)	<i>Thrombozytose</i>	270	31 (11,4)	59,5	0,268	66,8	0,248
	<i>Norm</i>		224 (83,0)	68,8		97,2	
Natrium Norm (135 - 145 mmol/l)	<i>Hyponatriämie</i>	270	34 (12,6)	50,8	0,072	25,1	0,074
	<i>Norm</i>		228 (84,4)	67,6		66,8	
Kalium Norm (3,6 - 5,0 mmol/l)	<i>Hyperkaliämie</i>	270	21 (7,8)	66,7	0,426	59,4	0,274
	<i>Norm</i>		231 (85,6)	67,5		74,2	
Calcium Norm (2,1 - 2,55 mmol/l)	<i>Hypercalcämie</i>	261	8 (3,0)	6,6	0,003	3	0,047
	<i>Norm</i>		248 (91,9)	67,5		66,8	
Harnstoff Norm (3,6 - 8,9 mmol/l)	<i>unter Norm</i>	261	94 (34,8)	62,9	0,177	55,4	0,178
	<i>Norm</i>		158 (58,5)	68,9		97,2	
Kreatinin Norm (35 - 110 µmol/l)	<i>über Norm</i>	262	21 (7,8)	56,6	0,423	33,6	0,376
	<i>Norm</i>		241 (89,3)	66,7		63,4	
CRP Norm (< 2,0 mg/l)	<i>über Norm</i>	270	152 (56,3)	53,2	< 0,001	33,1	0,001
	<i>Norm</i>		118 (43,7)	84,4		97,2	
ALAT Norm (0,08 - 0,37 µmol/l.s)	<i>über Norm</i>	216	83 (30,7)	59,5	0,252	54,9	0,606
	<i>Norm</i>		130 (48,1)	67,6		59,4	
ASAT Norm (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	<i>über Norm</i>	214	107 (39,6)	57,5	0,009	32,2	0,027
	<i>Norm</i>		106 (39,3)	73,9		97,2	
Gamma-GT Norm (0,0 - 0,47 µmol/l.s)	<i>über Norm</i>	221	138 (51,1)	56,6	0,008	45,8	0,046
	<i>Norm</i>		83 (30,7)	90,1		97,2	
AP Norm (1,0 - 2,85 µmol/l.s)	<i>unter Norm</i>	177	49 (18,1)	56,3	0,964	66,8	0,607
	<i>Norm</i>		119 (44,1)	66,7		55,4	
INR Norm (0,7 - 1,3)	<i>über Norm</i>	263	7 (2,6)	64,2	0,987	65,7	0,779
	<i>Norm</i>		256 (94,8)	64,2		63,4	
PTT Norm (26 - 36 sek)	<i>über Norm</i>	263	28 (10,4)	40,2	0,051	20,5	0,105
	<i>Norm</i>		223 (82,6)	67,6		66,8	

*** p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox)

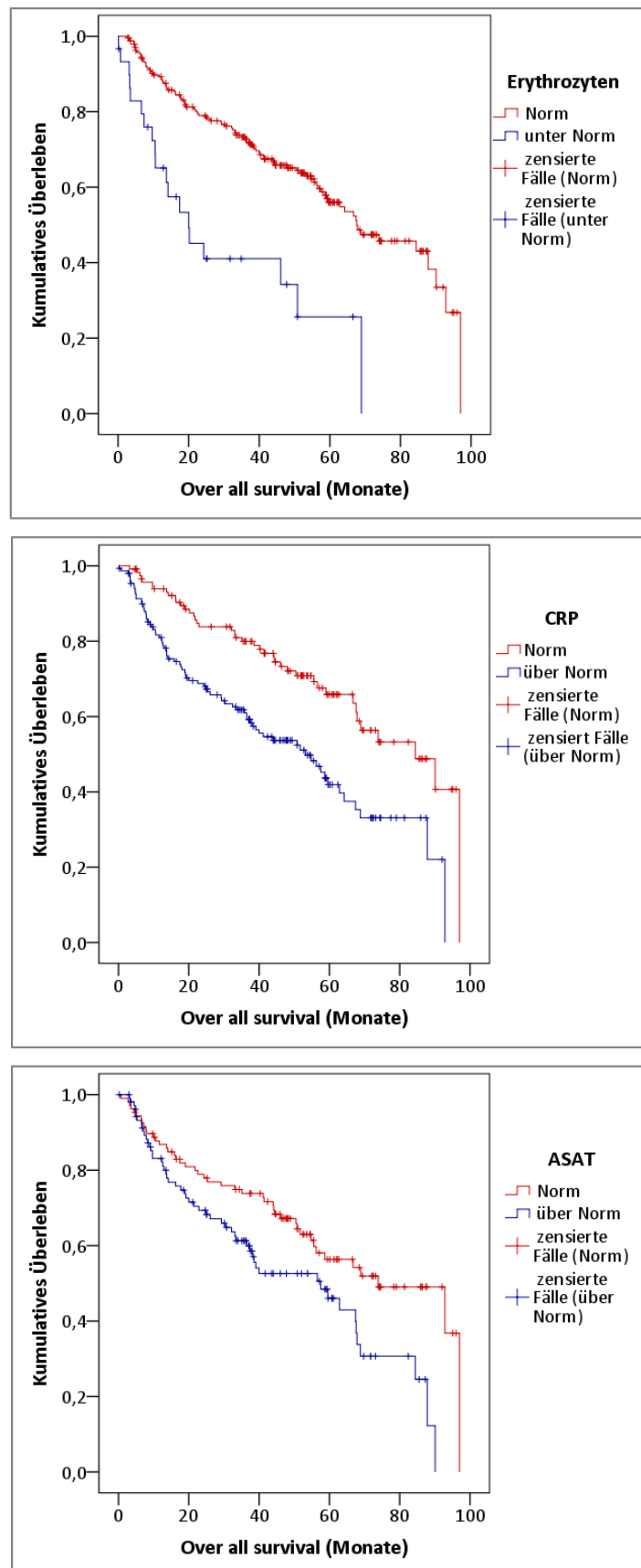


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Diagramme der signifikanten normgeteilten Laborwerte Erythrozyten, CRP und ASAT bezüglich Overall-survival (OS)

Tabelle 11: Kaplan-Meier-Analyse der mediangeteilten Laborparameter bezogen auf Overall-survival (OS) und Recurrence-free-survival (RFS)

		Gesamt	n (%)	OS in Monaten (Median)	Signifikanz ***	RFS in Monaten (Median)	Signifikanz ***
Erythrozyten Median (4,6 mmol/l)	< Median	270	135 (50)	46,1	< 0,001	33,1	0,001
	> Median		135 (50)	84,4		97,2	
Leukozyten Median (8,2 Gpt/l)	< Median	270	135 (50)	67,8	0,008	97,2	0,022
	> Median		135 (50)	53,2		39,6	
Hämoglobin Median (9,1 mmol/l)	< Median	270	135 (50)	57,5	0,021	40,5	0,028
	> Median		135 (50)	67,6		97,2	
Hämatokrit Median (0,44)	< Median	270	135 (50)	54,8	0,003	59,4	0,026
	> Median		135 (50)	68,8		97,2	
Thrombozyten Median (247,5 Gpt/l)	< Median	270	135 (50)	67,4	0,270	58,5	0,734
	> Median		135 (50)	64,2		66,8	
Natrium Median (139 mmol/l)	< Median	270	135 (50)	62,9	0,343	55,6	0,124
	> Median		135 (50)	67,8		97,3	
Kalium Median (4,26 mmol/l)	< Median	270	135 (50)	73,9	0,700	97,1	0,660
	> Median		135 (50)	66,7		55,4	
Calcium Median (2,33 mmol/l)	< Median	261	131 (50,2)	59,0	0,141	55,7	0,302
	> Median		130 (49,8)	68,8		97,2	
Harnstoff Median (4,14 mmol/l)	< Median	261	131 (50,2)	62,9	0,457	55,9	0,357
	> Median		130 (49,8)	68,9		97,5	
Kreatinin Median (78 µmol/l)	< Median	262	131 (50,0)	67,5	0,384	63,4	0,494
	> Median		131 (50,0)	58,7		66,8	
CRP Median (3,6 mg/l)	< Median	270	135 (50)	84,4	< 0,001	97,2	< 0,001
	> Median		135 (50)	53,2		30,5	
ALAT Median (0,29 µmol/l.s)	< Median	216	108 (50,0)	66,7	0,452	45,8	0,817
	> Median		108 (50,0)	62,9		55,4	
ASAT Median (0,3 µmol/l.s)	< Median	214	107 (50,0)	73,9	0,007	97,1	0,018
	> Median		107 (50,0)	57,5		30,5	
GGT Median (0,6 µmol/l.s)	< Median	221	111 (50,2)	90,1	0,001	97,4	0,005
	> Median		110 (49,8)	56,3		33,1	
AP Median (1,3 µmol/l.s)	< Median	177	89 (50,2)	67,6	0,194	95,4	0,035
	> Median		88 (49,8)	62,9		57,6	
INR Median (1,0)	< Median	263	131 (49,8)	62,9	0,662	97,7	0,724
	> Median		130 (50,2)	67,5		63,4	
PTT Median (31 sek)	< Median	263	131 (49,8)	84,4	0,012	97,2	0,008
	> Median		130 (50,2)	51,7		32,9	

*** p-Wert nach Log-Rank (Mantel-Cox)

In der o.g. Tabelle wurden nun die mediangeteilten Laborwerte dargestellt. Auch diese Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde sowohl für Overall-survival als auch für

Recurrence-free-survival durchgeführt. Signifikanzen unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 sind wieder **fett** hervorgehoben.

5.3.5. Cox-Regressionsanalyse der Laborwerte

Desweiteren wurden auch für die Laborparameter univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Das geschah wiederum sowohl für Overall-survival als auch für Recurrence-free-survival und für norm- und mediangeteilte Laborwerte. Ebenso wie bei der univariaten Cox-Regressionsanalyse der Komorbiditäts-Parameter kann man in den folgenden vier Tabellen Ereignisfälle und zensierte Fälle, deren Signifikanzen ($p < 0,05$ **fett** hervorgehoben) und Hazard-Ratios ablesen.

In Tabelle 12 sind nun zuerst die *normgeteilten* Laborparameter bezüglich Overall-survival dargestellt. Hier kann man z.B. erkennen, dass Patienten mit einer Anämie ein 3-fach erhöhtes Risiko für ein Ereignis (Rezidiv oder Tod) haben ($p < 0,001$).

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der *normgeteilten* Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival dar. Während sich bezüglich Overall-survival Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Calcium, CRP, ASAT und Gamma-GT als signifikant erwiesen, zeigten bezüglich des Recurrence-free-survival nur Erythrozyten, Hämatokrit, CRP, ASAT und Gamma-GT Signifikanzen.

Tabelle 14 zeigt wiederum die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse der *mediangeteilten* Laborparameter bezüglich Overall-survival. Signifikanzen ergaben sich hier bei Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, CRP, ASAT, Gamma-GT und PTT.

Dieselben *mediangeteilten* Laborwerte zeigten sich auch in der folgenden Analyse bezüglich Recurrence-free-survival signifikant (Tabelle 15), hinzu kam noch eine Signifikanz für die Alkalische Phosphatase (AP).

Tabelle 12: Univariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

		n (%)	Ereignisse (Beitritt/Tot)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Erythrozyten (n=270) Norm (3,9 - 5,7 mmol/l)	Anämie	30 (11,1)	19	11	< 0,001	3,042	1,844	5,016
	keine Anämie	240 (88,9)	99	141				
Leukozyten (n=270) Norm (3,8 - 10,5 Gpt/l)	Leukozytose	51 (18,9)	25	26	0,143	1,393	0,894	2,174
	Norm	218 (80,7)	92	126				
Hämoglobin (n=270) Norm (7,5 - 10,5 mmol/l)	unter Norm	25 (9,3)	13	12	0,003	2,432	1,353	4,370
	Norm	235 (87,0)	101	134				
Hämatokrit (n=270) Norm (0,37 - 0,57)	unter Norm	27 (10,0)	16	11	< 0,001	3,134	1,827	5,376
	Norm	242 (89,6)	102	140				
Thrombozyten (n=270) Norm (140 - 345 Gpt/l)	Thrombozytose	31 (11,4)	14	17	0,270	1,375	0,781	2,419
	Norm	224 (83,0)	93	131				
Natrium (n=270) Norm (135 - 145 mmol/l)	Hyponatriämie	34 (12,6)	18	16	0,075	1,583	0,955	2,625
	Norm	228 (84,4)	97	131				
Kalium (n=270) Norm (3,6 - 5,0 mmol/l)	Hyperkaliämie	21 (7,8)	12	9	0,427	1,276	0,699	2,329
	Norm	231 (85,6)	98	133				
Calcium (n=261) Norm (2,1 - 2,55 mmol/l)	Hypercalcämie	8 (3,0)	5	3	0,005	3,653	1,475	9,046
	Norm	248 (91,9)	108	140				
Harnstoff (n=261) Norm (3,6 - 8,9 mmol/l)	unter Norm	94 (34,8)	45	49	0,178	1,302	0,887	1,911
	Norm	158 (58,5)	66	92				
Kreatinin (n=262) Norm (35 - 110 µmol/l)	über Norm	21 (7,8)	10	11	0,425	1,321	0,667	2,615
	Norm	241 (89,3)	107	134				
CRP (n=270) Norm (< 2,0 mg/l)	über Norm	152 (56,3)	77	75	< 0,001	2,094	1,424	3,079
	Norm	118 (43,7)	41	77				
ALAT (n=216) Norm (0,08 - 0,37 µmol/l.s)	über Norm	83 (30,7)	37	46	0,253	1,274	0,841	1,932
	Norm	130 (48,1)	62	68				
ASAT (n=214) Norm (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	über Norm	107 (39,6)	54	52	0,010	1,701	1,135	2,549
	Norm	106 (39,3)	45	62				
Gamma-GT (n=212) Norm (0,0 - 0,47 µmol/l.s)	über Norm	138 (51,1)	66	72	0,009	1,788	1,159	2,759
	Norm	83 (30,7)	32	48				
AP (n=117) Norm (1,0 - 2,85 µmol/l.s)	unter Norm	49 (18,1)	19	30	0,964	1,012	0,597	1,715
	Norm	119 (44,1)	55	64				
INR (n=263) Norm (0,7 - 1,3)	über Norm	7 (2,6)	3	4	0,987	1,010	0,321	3,182
	Norm	256 (94,8)	114	142				
PTT (n=263) Norm (26 - 36 sek)	über Norm	28 (10,4)	17	11	0,053	1,669	0,993	2,805
	Norm	223 (82,6)	96	127				

Tabelle 13: Univariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

		n (%)	Ereignisse (Rezidiv/Tod)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Erythrozyten (n=270) Norm (3,9 - 5,7 mmol/l)	Anämie	30 (11,1)	19	11	< 0,001	2,463	1,497	4,053
	keine Anämie	240 (88,9)	99	141				
Leukozyten (n=270) Norm (3,8 - 10,5 Gpt/l)	Leukozytose	51 (18,9)	25	26	0,211	1,326	0,852	2,065
	Norm	218 (80,7)	92	126				
Hämoglobin (n=270) Norm (7,5 - 10,5 mmol/l)	unter Norm	25 (9,3)	13	12	0,073	1,703	0,951	3,050
	Norm	235 (87,0)	101	134				
Hämatokrit (n=270) Norm (0,37 - 0,57)	unter Norm	27 (10,0)	16	11	0,008	2,067	1,214	3,521
	Norm	242 (89,6)	102	140				
Thrombozyten (n=270) Norm (140 - 345 Gpt/l)	Thrombozytose	31 (11,4)	14	17	0,250	1,391	0,792	2,443
	Norm	224 (83,0)	93	131				
Natrium (n=270) Norm (135 - 145 mmol/l)	Hyponatriämie	34 (12,6)	18	16	0,077	1,575	0,952	2,606
	Norm	228 (84,4)	97	131				
Kalium (n=270) Norm (3,6 - 5,0 mmol/l)	Hyperkaliämie	21 (7,8)	12	9	0,277	1,395	0,766	2,540
	Norm	231 (85,6)	98	133				
Calcium (n=261) Norm (2,1 - 2,55 mmol/l)	Hypercalcämie	8 (3,0)	5	3	0,055	2,417	0,983	5,94
	Norm	248 (91,9)	108	140				
Harnstoff (n=261) Norm (3,6 - 8,9 mmol/l)	unter Norm	94 (34,8)	45	49	0,180	1,297	0,887	1,897
	Norm	158 (58,5)	66	92				
Kreatinin (n=262) Norm (35 - 110 µmol/l)	über Norm	21 (7,8)	10	11	0,378	1,341	0,698	2,578
	Norm	241 (89,3)	107	134				
CRP (n=270) Norm (< 2,0 mg/l)	über Norm	152 (56,3)	77	75	0,001	1,893	1,294	2,769
	Norm	118 (43,7)	41	77				
ALAT (n=216) Norm (0,08 - 0,37 µmol/l.s)	über Norm	83 (30,7)	37	46	0,607	1,114	0,739	1,679
	Norm	130 (48,1)	62	68				
ASAT (n=214) Norm (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	über Norm	107 (39,6)	54	52	0,028	1,565	1,049	2,336
	Norm	106 (39,3)	45	62				
Gamma-GT (n=212) Norm (0,0 - 0,47 µmol/l.s)	über Norm	138 (51,1)	66	72	0,048	1,536	1,004	2,350
	Norm	83 (30,7)	32	48				
AP (n=117) Norm (1,0 - 2,85 µmol/l.s)	unter Norm	49 (18,1)	19	30	0,607	0,872	0,518	1,470
	Norm	119 (44,1)	55	64				
INR (n=263) Norm (0,7 - 1,3)	über Norm	7 (2,6)	3	4	0,780	0,849	0,270	2,674
	Norm	256 (94,8)	114	142				
PTT (n=263) Norm (26 - 36 sek)	über Norm	28 (10,4)	17	11	0,108	1,527	0,911	2,561
	Norm	223 (82,6)	96	127				

Tabelle 14: Univariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

		n (%)	Ereignisse (Rezidiv/Tod)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Erythrozyten (n=270) Median (4,6 mmol/l)	< Median	135 (50)	69	66	< 0,001	0,499	0,343	0,725
	> Median	135 (50)	49	86				
Leukozyten (n=270) Median (8,2 Gpt/l)	< Median	135 (50)	51	84	0,009	1,641	1,134	2,378
	> Median	135 (50)	67	68				
Hämoglobin (n=270) Median (9,1 mmol/l)	< Median	135 (50)	65	70	0,022	0,652	0,451	0,941
	> Median	135 (50)	53	82				
Hämatokrit (n=270) Median (0,44)	< Median	135 (50)	63	72	0,003	0,570	0,394	0,826
	> Median	135 (50)	55	80				
Thrombozyten (n=270) Median (247,5 Gpt/l)	< Median	135 (50)	59	76	0,604	1,101	0,765	1,584
	> Median	135 (50)	59	76				
Natrium (n=270) Median (139 mmol/l)	< Median	135 (50)	66	69	0,344	0,838	0,580	1,209
	> Median	135 (50)	52	83				
Kalium (n=270) Median (4,26 mmol/l)	< Median	135 (50)	55	80	0,700	1,075	0,746	1,549
	> Median	135 (50)	63	72				
Calcium (n=261) Median (2,33 mmol/l)	< Median	131 (50,2)	61	70	0,143	0,759	0,526	1,097
	> Median	130 (49,8)	55	75				
Harnstoff (n=261) Median (4,14 mmol/l)	< Median	131 (50,2)	61	70	0,457	0,870	0,603	1,255
	> Median	130 (49,8)	56	74				
Kreatinin (n=262) Median (78 µmol/l)	< Median	131 (50,0)	55	76	0,384	1,176	0,816	1,695
	> Median	131 (50,0)	62	69				
CRP (n=270) Median (3,6 mg/l)	< Median	135 (50)	47	88	< 0,001	2,093	1,442	3,039
	> Median	135 (50)	71	64				
ALAT (n=216) Median (0,29 µmol/l.s)	< Median	108 (50,0)	54	54	0,453	1,167	0,779	1,749
	> Median	108 (50,0)	46	62				
ASAT (n=214) Median (0,3 µmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	45	62	0,008	1,732	1,158	2,591
	> Median	107 (50,0)	55	52				
GGT (n=221) Median (0,6 µmol/l.s)	< Median	111 (50,2)	42	69	0,002	1,923	1,281	2,886
	> Median	110 (49,8)	57	53				
AP (n=177) Median (1,3 µmol/l.s)	< Median	89 (50,2)	30	59	0,195	1,358	0,854	2,158
	> Median	88 (49,8)	49	39				
INR (n=263) Median (1,0)	< Median	131 (49,8)	58	73	0,662	1,085	0,753	1,561
	> Median	130 (50,2)	59	73				
PTT (n=263) Median (31 sek)	< Median	131 (49,8)	46	85	0,013	1,609	1,108	2,339
	> Median	130 (50,2)	71	61				

Tabelle 15: Univariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich
Recurrence-free-survival (RFS)

		n (%)	Ereignisse (Rezidiv/Tod)	zensierte Fälle	Signifikanz	HR	95%-CI für HR (untere; obere Grenze)	
Erythrozyten (n=270) Median (4,6 mmol/l)	< Median	135 (50)	69	66	0,001	0,544	0,377	0,786
	> Median	135 (50)	49	86				
Leukozyten (n=270) Median (8,2 Gpt/l)	< Median	135 (50)	51	84	0,023	1,527	1,061	2,199
	> Median	135 (50)	67	68				
Hämoglobin (n=270) Median (9,1 mmol/l)	< Median	135 (50)	65	70	0,029	0,667	0,464	0,960
	> Median	135 (50)	53	82				
Hämatokrit (n=270) Median (0,44)	< Median	135 (50)	63	72	0,027	0,664	0,461	0,954
	> Median	135 (50)	55	80				
Thrombozyten (n=270) Median (247,5 Gpt/l)	< Median	135 (50)	59	76	0,734	1,065	0,742	1,528
	> Median	135 (50)	59	76				
Natrium (n=270) Median (139 mmol/l)	< Median	135 (50)	66	69	0,126	0,753	0,523	1,083
	> Median	135 (50)	52	83				
Kalium (n=270) Median (4,26 mmol/l)	< Median	135 (50)	55	80	0,660	1,085	0,754	1,561
	> Median	135 (50)	63	72				
Calcium (n=261) Median (2,33 mmol/l)	< Median	131 (50,2)	61	70	0,303	0,826	0,573	1,189
	> Median	130 (49,8)	55	75				
Harnstoff (n=261) Median (4,14 mmol/l)	< Median	131 (50,2)	61	70	0,359	0,843	0,586	1,213
	> Median	130 (49,8)	56	74				
Kreatinin (n=262) Median (78 µmol/l)	< Median	131 (50,0)	55	76	0,495	1,135	0,789	1,633
	> Median	131 (50,0)	62	69				
CRP (n=270) Median (3,6 mg/l)	< Median	135 (50)	47	88	< 0,001	1,971	1,362	2,852
	> Median	135 (50)	71	64				
ALAT (n=216) Median (0,29 µmol/l.s)	< Median	108 (50,0)	54	54	0,817	0,955	0,643	1,417
	> Median	108 (50,0)	46	62				
ASAT (n=214) Median (0,3 µmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	45	62	0,020	1,607	1,079	2,394
	> Median	107 (50,0)	55	52				
GGT (n=221) Median (0,6 µmol/l.s)	< Median	111 (50,2)	42	69	0,006	1,750	1,172	2,612
	> Median	110 (49,8)	57	53				
AP (n=177) Median (1,3 µmol/l.s)	< Median	89 (50,2)	30	59	0,037	1,622	1,028	2,559
	> Median	88 (49,8)	49	39				
INR (n=263) Median (1,0)	< Median	131 (49,8)	58	73	0,725	1,067	0,743	1,534
	> Median	130 (50,2)	59	73				
PTT (n=263) Median (31 sek)	< Median	131 (49,8)	46	85	0,008	1,647	1,136	2,388
	> Median	130 (50,2)	71	61				

5.3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Analysen

Die *Komorbidität* der Patienten stellt sich in der Kaplan-Meier-Analyse sowohl im Bezug auf Overall-survival und Recurrence-free-survival als auch in den univariaten Cox-Regressionsanalysen als signifikanter prognostischer Parameter heraus:

1. Charlson-Komorbiditätsindex ($\leq 3 / > 3$ Pkt): Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex > 3 Punkten wiesen signifikant kürzere Overall- und Recurrence-free-survival-Zeiten auf. Desweiteren war das Ereignisrisiko dieser Patienten deutlich höher als bei Patienten mit einem Charlson-Komorbiditätsindex ≤ 3 Punkten (CCI > 3 : HR für OS 2,2; HR für RFS 2,0).
2. Alkoholkonsum (norm- [25 g/d] und mediangeteilt [20g/d]): Patienten mit einem Alkoholkonsum über dem Medianwert des Gesamtkollektivs (> 20 g/d) oder über dem Normwert des maximal empfohlenen Alkoholkonsums pro Tag (> 25 g/d) überlebten insgesamt kürzer und hatten kürzere rezidivfreie Zeiten. Auch das Ereignisrisiko war in diesen beiden Gruppen deutlich erhöht (Alkoholkonsum > 20 g/d: HR für OS 1,9; HR für RFS 1,8
Alkoholkonsum > 25 g/d: HR für OS 1,5; HR für RFS 1,5).
3. Nikotinkonsum (< 25 py/ ≥ 25 py): Patienten mit einem Nikotinkonsum < 25 py überlebten signifikant länger und lebten auch länger rezidivfrei als Patienten mit einem höheren Nikotinkonsum. Das Ereignisrisiko für diese Gruppe war deutlich geringer als für die Patienten mit einem Nikotinkonsum ≥ 25 py (Nikotin ≥ 25 py: HR für OS 1,8; HR für RFS 1,9).

Ausgehend von diesen univariaten Analysen wurden dann Charlson-Komorbiditätsindex ($\leq 3 / > 3$ Pkt), Alkohol- (≤ 20 g/d / ≥ 20 g/d) und Nikotinkonsum (< 25 py/ ≥ 25 py) als Teil der „stabilen Parameter“ in die multivariaten Analysen aufgenommen.

An *onkologischen Parametern* erwiesen sich in der Kaplan-Meier-Analyse UICC-Stadium III/IV, T-Stadium 3/4, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen als signifikant bezüglich kürzerem Gesamtüberleben und kürzerem rezidivfreiem Überleben. T-Stadium 3/4 ging später zusätzlich als einer der „stabilen Parameter“ in die multivariaten Analysen ein.

Die *normgeteilten Laborparameter* zeigten ebenfalls in beiden univariaten Berechnungen ähnliche Ergebnisse. In der Kaplan-Meier-Analyse fanden sich sowohl für Overall-survival als auch für Recurrence-free-survival Signifikanzen bezüglich Erythrozytenwert, Hämatokrit, Calciumwert, CRP, ASAT und Gamma-GT. Das heißt, der

jeweils erhöhte/pathologische Wert dieser Laborparameter wies kürzere Überlebenszeiten und kürzere rezidivfreie Überlebenszeiten auf. Einzig der Hämoglobinwert erwies sich nur bezüglich Overall-survival als signifikant, also überlebten Patienten mit niedrigerem Hämoglobinwert signifikant kürzer. Ähnliches findet sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse, wo sich bezüglich beider Überlebensparameter (OS und RFS) für die Patienten mit pathologischen bzw. normabweichenden Werten von Erythrozyten (HR für OS 3,0; HR für RFS 2,5), Hämatokrit (HR für OS 3,1; HR für RFS 2,1), CRP (HR für OS 2,1; HR für RFS 1,9), ASAT (HR für OS 1,7; HR für RFS 1,6) und Gamma-GT (HR für OS 1,9; HR für RFS 1,5) ein höheres Ereignisrisiko ergab. Lediglich Hämoglobin und Calcium wiesen nur bezüglich Overall-survival Signifikanzen auf, d.h. Patienten mit niedrigerem Hb-Wert (HR für OS 2,4) und Hypercalciämie (HR für OS 3,7) fielen durch ein deutlich höheres Ereignisrisiko auf.

Auch die *mediangeteilten Laborparameter* verhielten sich in beiden Berechnungen ähnlich: die Kaplan-Meier-Analyse zeigt Signifikanzen bezüglich beider Überlebensparameter (OS und RFS) für Erythrozyten (HR für OS 0,5; HR für RFS 0,5), Leukozyten (HR für OS 1,6; HR für RFS 1,5), Hämoglobin (HR für OS 0,7; HR für RFS 0,7), Hämatokrit (HR für OS 0,7; HR für RFS 0,7), CRP (HR für OS 2,1; HR für RFS 2,0), ASAT (HR für OS 1,7; HR für RFS 1,6), Gamma-GT (HR für OS 1,9; HR für RFS 1,8) und PTT (HR für OS 1,6; HR für RFS 1,6). Patienten, deren Wert der Alkalischen Phosphatase über dem Median lag, wiesen lediglich kürzere Recurrence-free-survival auf. Dieselben Laborparameter zeigten sich in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit einem höheren Risiko für Ereignisse signifikant. Auch hier trat ein höheres Ereignisrisiko bei höheren Werten der Alkalischen Phosphatase nur bezüglich Recurrence-free-survival auf (HR für RFS 1,6).

5.4. Multivariate Analysen

Die multivariate Analyse erfolgte, wie auch schon die univariate Analyse, jeweils für die norm- und mediangeteilten Laborparameter sowie für Overall-survival und Recurrence-free-survival. Wie bereits oben im Methodenteil beschrieben, erfolgte die multivariate Analyse in zwei Teilschritten. Die Ergebnisse des ersten Teilschrittes, also eine Darstellung der signifikanten Laborwerte aus dem ersten multivariaten Modell erfolgt jeweils zuerst, dann folgt die Darstellung des eigentlichen multivariaten Modells.

5.4.1. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

Es erfolgte zuerst die multivariate Cox-Regressionsanalyse der „stabilen Parameter“ (Charlson-Komorbiditätsindex, Alkohol mediangeteilt, Nikotinkonsum mediangeteilt und T-Stadium) zusammen mit je einem Laborwert. Die dabei signifikanten Laborparameter sind in der folgenden Tabelle mit ihren jeweiligen Signifikanzen und Hazard-Ratios dargestellt.

Tabelle 16: Signifikante normgeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Overall-survival (OS)

		n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Erythrozyten (n=270) (3,9 - 5,7 mmol/l)	<i>Norm</i>	240 (88,9)	3,323	2,000 ; 5,519	< 0,001
	<i>unter Norm</i>	30 (11,1)			
Hämoglobin (n=270) (7,5 - 10,5 mmol/l)	<i>Norm</i>	235 (87,0)	3,232	1,771 ; 5,898	< 0,001
	<i>unter Norm</i>	25 (9,3)			
Hämatokrit (n=270) (0,37 - 0,57)	<i>Norm</i>	242 (89,6)	3,768	2,170 ; 6,542	< 0,001
	<i>unter Norm</i>	27 (10,0)			
CRP (n=270) (< 2,0 mg/l)	<i>Norm</i>	118 (43,7)	1,820	1,225 ; 2,703	0,003
	<i>über Norm</i>	152 (56,3)			
ASAT (n=214) (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	<i>Norm</i>	106 (39,3)	1,658	1,081 ; 2,542	0,020
	<i>über Norm</i>	107 (39,6)			

Die oben dargestellten Laborwerte flossen nun in Schritt 2 der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zusammen in den zweiten Rechenblock ein, während sich im ersten Rechenblock nach wie vor die „stabilen Parameter“ befanden. Das Statistikprogramm berechnete nun in Einzelschritten die im Gesamtmodell signifikanten Parameter, welche in der folgenden Tabelle dargestellt sind. Alle Signifikanzen unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 sind wieder **fett** hervorgehoben.

Tabelle 17: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
<i>Ref</i>	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,883	1,230 ; 2,882	0,004
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,608	1,048 ; 2,467	0,030
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,518	0,975 ; 2,363	0,064
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	<i>T 1/2</i>	132 (48,9)	1,219	0,784 ; 1,894	0,379
		<i>T 3/4</i>	138 (51,1)			

Schritt 1			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
<i>Ref</i>	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	2,072	1,345 ; 3,191	0,001
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,653	1,073 ; 2,547	0,023
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,587	1,013 ; 2,488	0,044
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	<i>T 1/2</i>	132 (48,9)	1,150	0,736 ; 1,798	0,540
		<i>T 3/4</i>	138 (51,1)			
<i>neu</i>	Hämatokrit (n=270) (0,37 - 0,57)	<i>Norm</i>	242 (89,6)	3,820	2,062 ; 7,076	< 0,001
		<i>unter Norm</i>	27 (10,0)			

Schritt 2			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
<i>Ref</i>	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,893	1,222 ; 2,935	0,004
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,510	0,971 ; 2,350	0,068
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,762	1,112 ; 2,789	0,016
		≥ 25	133 (49,3)			
<i>ne u</i>	T-Stadium	<i>T 1/2</i>	132 (48,9)	1,188	0,758 ; 1,861	0,452
		<i>T 3/4</i>	138 (51,1)			
	Hämatokrit (n=270) (0,37 - 0,57)	<i>Norm</i>	242 (89,6)	3,987	2,148 ; 7,402	< 0,001
		<i>unter Norm</i>	27 (10,0)			
	ASAT (n=214) (0,08 - 0,30 $\mu\text{mol/l.s}$)	<i>Norm</i>	106 (39,3)	1,773	1,152 ; 2,728	0,009
		<i>über Norm</i>	107 (39,6)			

Schritt 3			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
<i>Ref</i>	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,907	1,231 ; 2,953	0,004
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,449	0,926 ; 2,266	0,104
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,685	1,061 ; 2,675	0,027
		≥ 25	133 (49,3)			
<i>ne u</i>	T-Stadium	<i>T 1/2</i>	132 (48,9)	1,104	0,702 ; 1,738	0,668
		<i>T 3/4</i>	138 (51,1)			
	Hämatokrit (n=270) (0,37 - 0,57)	<i>Norm</i>	242 (89,6)	3,579	1,910 ; 6,707	< 0,001
		<i>unter Norm</i>	27 (10,0)			
	ASAT (n=214) (0,08 - 0,30 $\mu\text{mol/l.s}$)	<i>Norm</i>	106 (39,3)	1,694	1,015 ; 2,535	0,043
		<i>über Norm</i>	107 (39,6)			
	CRP (n=270) ($< 2,0$ mg/l)	<i>Norm</i>	118 (43,7)	1,604	1,100 ; 2,610	0,017
		<i>über Norm</i>	152 (56,3)			

Man sieht, dass am Ende dieses multivariaten Modells insgesamt nur Hämatokrit ($p < 0,001$), ASAT ($p = 0,043$) und CRP ($p = 0,017$) einen signifikanten Beitrag leisteten. Die Laborwerte Erythrozyten und Hämoglobin wurden aus dem Gesamtmodell ausgeschlossen. Insgesamt wurden 203 der 270 Patienten in das Modell aufgenommen und deren Werte für die statistischen Berechnungen herangezogen. Die restlichen 67 Patienten wurden ausgeschlossen, weil z.B. einer der Laborwerte im Modell für bestimmte Patienten nicht erhoben wurde.

5.4.2. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

Diese Analyse erfolgte analog – nur bezüglich Recurrence-free-survival – zur oben dargestellten multivariaten Berechnung. Auch hier werden zuerst die im ersten Schritt signifikanten Laborparameter dargestellt:

Tabelle 18: Signifikante normgeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

		n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Erythrozyten (n=270) (3,9 - 5,7 mmol/l)	<i>Norm</i>	240 (88,9)	2,591	1,565 ; 4,287	< 0,001
	<i>unter Norm</i>	30 (11,1)			
Hämoglobin (n=270) (7,5 - 10,5 mmol/l)	<i>Norm</i>	235 (87,0)	2,243	1,238 ; 4,062	0,008
	<i>unter Norm</i>	25 (9,3)			
Hämatokrit (n=270) (0,37 - 0,57)	<i>Norm</i>	242 (89,6)	2,442	1,424 ; 4,185	0,001
	<i>unter Norm</i>	27 (10,0)			
CRP (n=270) (< 2,0 mg/l)	<i>Norm</i>	118 (43,7)	1,652	1,121 ; 2,435	0,011
	<i>über Norm</i>	152 (56,3)			
ASAT (n=214) (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	<i>Norm</i>	106 (39,3)	1,584	1,043 ; 2,406	0,031
	<i>über Norm</i>	107 (39,6)			

Im zweiten Schritt der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigten sich bei den normgeteilten Laborparametern bezüglich Recurrence-free-survival am Ende Erythrozyten (p=0,001) und ASAT (p=0,006) signifikant. Hier wurden alle anderen Laborwerte, also Hämoglobin, Hämatokrit und CRP, ausgeschlossen. Im Gesamtmodell sind 204 Patientenfälle integriert, 66 flossen in die Berechnung nicht mit ein.

Tabelle 19: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der normgeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,817	1,191 ; 2,773	0,006
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,571	1,032 ; 2,391	0,035
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,526	0,985 ; 2,363	0,058
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,278	0,829 ; 1,973	0,267
T 3/4		138 (51,1)				
Schritt 1			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,891	1,238 ; 2,887	0,003
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,561	1,023 ; 2,382	0,039
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,595	1,024 ; 2,484	0,039
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,255	0,812 ; 1,939	0,307
T 3/4		138 (51,1)				
neu	Erythrozyten (n=270) (3,9 - 5,7 mmol/l)	Norm	240 (88,9)	2,779	1,597 ; 4,838	< 0,001
		unter Norm	30 (11,1)			
Schritt 2			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,790	1,169 ; 2,742	0,007
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,442	0,939 ; 2,214	0,094
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,768	1,129 ; 2,769	0,013
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,291	0,837 ; 1,993	0,248
T 3/4		138 (51,1)				
neu	Erythrozyten (n=270) (3,9 - 5,7 mmol/l)	Norm	240 (88,9)	2,981	1,702 ; 5,222	< 0,001
		unter Norm	30 (11,1)			
	ASAT (n=214) (0,08 - 0,30 µmol/l.s)	Norm	106 (39,3)	1,818	1,187 ; 2,784	0,006
		über Norm	107 (39,6)			

5.4.3. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

Auch die mediangeteilten Laborwerte wurden in einer multivariaten Analyse untersucht, hier zuerst bezüglich Overall-survival. In der folgenden Tabelle sind auch hier die im ersten Schritt signifikanten Laborparameter dargestellt:

Tabelle 20: Signifikante mediangeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Overall-survival (OS)

		n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Erythrozyten (n=270) (4,6 mmol/l)	< Median	135 (50,0)	0,553	0,376 ; 0,811	0,002
	> Median	135 (50,0)			
Hämoglobin (n=270) (9,1 mmol/l)	< Median	135 (50,0)	0,619	0,427 ; 0,897	0,011
	> Median	135 (50,0)			
Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,529	0,363 ; 0,772	0,001
	> Median	135 (50,0)			
CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,727	1,169 ; 2,551	0,006
	> Median	135 (50,0)			
ASAT (n=214) (0,3 µmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	1,689	1,103 ; 2,585	0,016
	> Median	107 (50,0)			
GGT (n=221) (0,6 µmol/l.s)	< Median	111 (50,2)	1,690	1,099 ; 2,597	0,017
	> Median	110 (49,8)			

Im nächsten Schritt der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich CRP (p=0,006), Hämatokrit (p=0,004) und ASAT (p=0,012) als im Gesamtmodell signifikante Laborparameter. 207 Patienten wurden in die Gleichung aufgenommen, 67 entfielen.

Tabelle 21: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Overall-survival (OS)

			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,731	1,142 ; 2,621	0,010
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,575	1,030 ; 2,409	0,036
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,472	0,956 ; 2,265	0,079
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,275	0,827 ; 1,966	0,271
		T 3/4	138 (51,1)			

Schritt 1			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,677	1,106 ; 2,544	0,015
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,486	0,967 ; 2,283	0,071
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,391	0,902 ; 2,143	0,135
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,103	0,709 ; 1,718	0,663
		T 3/4	138 (51,1)			
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,968	1,279 ; 3,029	0,002
u		> Median	135 (50,0)			
Schritt 2			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,607	1,056 ; 2,445	0,027
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,452	0,942 ; 2,239	0,091
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,537	0,988 ; 2,391	0,057
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,068	0,683 ; 1,669	0,773
		T 3/4	138 (51,1)			
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,920	1,243 ; 2,965	0,003
u		> Median	135 (50,0)			
	Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,560	0,369 ; 0,848	0,006
		> Median	135 (50,0)			
Schritt 3			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,441	0,937 ; 2,214	0,096
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,292	0,826 ; 2,019	0,261
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,682	1,072 ; 2,639	0,024
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,105	0,705 ; 1,733	0,663
		T 3/4	138 (51,1)			
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,868	1,199 ; 2,909	0,006
u		> Median	135 (50,0)			
	Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,547	0,361 ; 0,829	0,004
		> Median	135 (50,0)			
	ASAT (n=214) (0,3 µmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	1,742	1,128 ; 2,689	0,012
		> Median	107 (50,0)			

5.4.4. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

Die letzte multivariate Analyse wurde bezüglich der mediangeteilten Laborparameter und Recurrence-free-survival vorgenommen. Die erste Tabelle zeigt wieder die im ersten Schritt signifikanten Laborparameter.

Tabelle 22: Signifikante mediangeteilte Laborparameter aus Schritt 1 der multivariaten Analyse bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

		n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Erythrozyten (n=270) (4,6 mmol/l)	< Median	135 (50,0)	0,574	0,395 ; 0,835	0,004
	> Median	135 (50,0)			
Hämoglobin (n=270) (9,1 mmol/l)	< Median	135 (50,0)	0,612	0,424 ; 0,885	0,009
	> Median	135 (50,0)			
Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,574	0,394 ; 0,835	0,004
	> Median	135 (50,0)			
CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,634	1,112 ; 2,400	0,012
	> Median	135 (50,0)			
ASAT (n=214) (0,3 µmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	1,627	1,073 ; 2,468	0,022
	> Median	107 (50,0)			
GGT (n=221) (0,6 µmol/l.s)	< Median	111 (50,2)	1,610	1,060 ; 2,446	0,026
	> Median	110 (49,8)			

Von diesen signifikanten Laborwerten erwiesen sich am Ende CRP (p=0,010), Hämatokrit (p=0,005) und ASAT (p=0,007) als signifikant für das Gesamtmodell. Dabei wurden 62 Fälle ausgeschlossen, 208 Patienten und deren Werte flossen in die Berechnung ein.

Tabelle 23: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der mediangeteilten Laborparameter bezüglich Recurrence-free-survival (RFS)

			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,639	1,087 ; 2,472	0,018
		> 3	138 (51,1)			
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,461	0,967 ; 2,208	0,072
		≥ 20	135 (50,0)			
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,515	0,986 ; 2,326	0,058
		≥ 25	133 (49,3)			
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,306	0,853 ; 2,000	0,220
		T 3/4	138 (51,1)			

Schritt 1			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert	
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,602	1,062 ; 2,416	0,025	
		> 3	138 (51,1)				
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,412	0,932 ; 2,140	0,104	
		≥ 20	135 (50,0)				
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,472	0,958 ; 2,262	0,078	
		≥ 25	133 (49,3)				
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,135	0,734 ; 1,754	0,568	
		T 3/4	138 (51,1)				
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,838	1,201 ; 2,813	0,005	
u		> Median	135 (50,0)				
Schritt 2			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert	
Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,552	1,027 ; 2,344	0,037	
		> 3	138 (51,1)				
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,418	0,933 ; 2,156	0,102	
		≥ 20	135 (50,0)				
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,663	1,068 ; 2,590	0,024	
		≥ 25	133 (49,3)				
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,134	0,733 ; 1,755	0,572	
		T 3/4	138 (51,1)				
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,798	1,174 ; 2,753	0,007	
u		> Median	135 (50,0)				
	Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,596	0,395 ; 0,900	0,014	
		> Median	135 (50,0)				
	Schritt 3			n (%)	HR	95%-CI (obere;untere Grenze)	p-Wert
	Ref	Charlson (Pkt)	≤ 3	132 (48,9)	1,435	0,945 ; 2,179	0,090
	> 3		138 (51,1)				
	Alkohol (g/d) mediangeteilt	≤ 20	135 (50,0)	1,287	0,839 ; 1,972	0,247	
		≥ 20	135 (50,0)				
	Nikotin (py)	< 25	137 (50,7)	1,872	1,192 ; 2,941	0,007	
		≥ 25	133 (49,3)				
	T-Stadium	T 1/2	132 (48,9)	1,190	0,768 ; 1,843	0,437	
		T 3/4	138 (51,1)				
ne	CRP (n=270) (3,6 mg/l)	< Median	135 (50,0)	1,766	1,147 ; 2,719	0,010	
u		> Median	135 (50,0)				
	Hämatokrit (n=270) (0,44)	< Median	135 (50,0)	0,551	0,363 ; 0,838	0,005	
		> Median	135 (50,0)				
	ASAT (n=214) (0,3 μmol/l.s)	< Median	107 (50,0)	1,807	1,179 ; 2,770	0,007	
		> Median	107 (50,0)				

5.4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analysen

Bei den verschiedenen multivariaten Analysen im Bezug auf OS and RFS erwiesen sich sowohl bei den *normgeteilten* als auch bei *mediangeteilten* Subgruppen stets ähnliche Laborparameter als signifikante prognostische Marker.

Im Bereich der *normgeteilten* Laborwerte erwiesen sich ein niedriger Hämatokrit sowie erhöhte Werte für ASAT und CRP als prognostischer Marker für ein kürzeres Gesamtüberleben. Ähnlich verhielt es sich bezüglich kürzeren Zeiten für Recurrence-free-survival, wo wieder ein erhöhter Wert der ASAT, statt der anderen Parameter aber lediglich noch ein niedriger Erythrozytenwert, prognostische Relevanz hatten. Im Bereich der *mediangeteilten* Laborparameter erwiesen sich in beiden Analysen – sowohl bezüglich Overall-survival als auch bezüglich Recurrence-free-survival – hohes CRP, niedriger Hämatokrit und hohe ASAT-Werte als prognostisch signifikante Parameter für kürzeres Gesamtüberleben und für kürzeres rezidivfreies Überleben.

6. Diskussion

6.1. Methodikdiskussion

Kritisch ist an der vorliegenden Untersuchung zu bewerten, dass diese retrospektiv durchgeführt wurde. Durch eine prospektive Untersuchung hätten sich Vorteile aufgrund einer strukturierten Datenerhebung ergeben. Das retrospektive Studiendesign bedingte, dass keine standardisierte Datenstruktur vorlag, was vor allem die genaue Bestimmung von Alkohol- und Nikotinkonsum sowie die Ermittlung des Charlson-Komorbiditätsindex erschwerte. So erfolgte eine Festlegung von konsumierter Alkoholmenge (g/l), Packyears oder Komorbiditätsindex aus teilweise nur ungenauen Angaben in der Anamnese. Außerdem wurden aufgrund der Retrospektivität auch bekannte Risikofaktoren wie HPV-Status, Ernährungsgewohnheiten (Gemüse-/Obstarm) und Mundhygiene/Zahnstatus nicht erfasst, so dass diese Parameter nicht in die Untersuchung einfließen konnten.

Ein weiterer kritischer Punkt ist, dass nicht von allen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Untersuchungszeitraum alle untersuchten Laborwerte erhoben wurden. Hier erklärt sich, dass z.B. im Bereich der Leberfunktionswerte teilweise Werte bei bis zu 93 Patienten fehlten. Daraus könnten sich unkontrollierte Veränderungen zugunsten oder zuungunsten eines Laborwertes ergeben haben. Desweiteren fanden sich in unserer Studie mit 87% wesentlich mehr Männer als Frauen. Dies entspricht zwar der allgemeinen Geschlechterverteilung bei der Häufigkeit von Kopf-Hals-Tumoren, lässt aber nur bedingte Rückschlüsse bezüglich einer prognostischen Relevanz der Ergebnisse für weibliche Patienten zu.

Positiv zu erwähnen ist, dass in dieser Studie das gesamte prätherapeutisch bestimmte Laborprofil in die statistische, sowohl uni- als auch multivariate, Untersuchung eingeflossen ist. Im Gegensatz dazu untersuchten viele bisherige Studien nur einzelne Laborparameter bezüglich ihrer prognostischen Relevanz.

Außerdem ist die Untersuchung mit einer Patientenzahl von 270 groß für eine Tumorerkrankung mit einer Inzidenz von 29,75 bei Männern und 6,16 bei Frauen in Thüringen im Jahr 2005 (Guntinas-Lichius et al. 2010).

6.2. Ergebnisdiskussion

In dieser Arbeit wurde die Beziehung zwischen prätherapeutisch erhobenen Routine-Laborparametern und dem Overall-Survival bzw. Recurrence-free-survival eines unselektierten, repräsentativen Kollektivs von HNO-Tumor-Patienten untersucht. Hierbei ergaben sich signifikante Einflüsse bezüglich Overall-survival und Recurrence-free-survival. Die Komorbidität der Patienten, gemessen mit dem Charlson-Komorbiditätsindex, hatte ebenso Einfluss bezüglich Overall-survival und Recurrence-free-survival. Bei einigen Laborparametern wie Erythrozytenkonzentration, Hämoglobin, Leukozyten, CRP und Thrombozyten lag darüber hinaus eine starke Beziehung zum TNM-Stadium bzw. UICC-Stadium und der Häufigkeit von Rezidiv- und Todesfällen vor.

Hypothese 1

Abweichungen vom Normwertbereich bei prätherapeutisch erhobenen Laborparametern bezüglich Blutbild, Elektrolythaushalt, CRP, Leberfunktionswerten und Gerinnungsstatus haben einen signifikanten Einfluss auf die Prognose (im Sinne von Overall- und Recurrence-free-survival) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Obwohl Laborwerte in vielen klinischen Studien über Kopf-Hals-Tumoren als Einschlusskriterien verwendet werden, gibt es nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Rolle des prätherapeutisch erhobenen Laborprofils als prognostischem Marker für das Outcome beschäftigen. Diese Studien untersuchen meist nur einige ausgewählte Parameter und enthalten oft nicht das gesamte Spektrum des Routine-Labors, welches üblicherweise bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zum Diagnosezeitpunkt erhoben wird. Ähnlich wie in unseren Ergebnissen, fand sich kürzlich bei Untersuchungen des prätherapeutischen Laborprofils, dass Leukozytose, Anämie und Thrombozytose einen deutlich negativen Effekt auf das Gesamtüberleben haben (Lu et al. 2007). In unserer Untersuchung erwiesen sich diesbezüglich bei Werten des Blutbildes vor allem Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit, seltener auch Leukozyten, als signifikant. Dennoch ist bisher nur die Anämie als relevanter prognostischer Faktor für Kopf-Hals-Tumore und auch andere Tumorarten etabliert (van de Pol et al. 2006).

Leukozytose wird vor allem als paraneoplastisches Syndrom interpretiert, obwohl der Pathomechanismus diesbezüglich noch nicht vollständig verstanden ist (Toro et al. 2010, Chapireau et al. 2010). Alternativ könnte eine Leukozytose auch als Teil einer chronischen Entzündungsreaktion im Rahmen einer malignen Erkrankung eingeordnet werden (Kruse et al. 2010, Kruse et al. 2011). Auch eine Thrombozytose wird meist als Teil eines paraneoplastischen Syndroms interpretiert (Bleeker und Hogan 2011). Dieser Laborparameter erwies sich allerdings in unserer Untersuchung meist nicht als signifikant.

Die Untersuchungen bezüglich einer verlängerten PTT und verringertem Gesamtüberleben deuten, analog zu Thrombozytose und Leukozytose, eher auf ein paraneoplastisches Syndrom hin. Kopf-Hals-Tumoren können aufgrund von lokalen und systemischen Aktivitäten der Tumorzellen Einfluss auf das Gerinnungssystem nehmen. Dazu zählen z.B. pathologische Veränderungen des Zellstoffwechsels, Neo-Vaskularisation, Oxygenierung und Gewebedruck (Greve et al. 2010).

Die Rolle der pathologisch erhöhten Leberfunktionswerte als negativer prognostischer Marker könnte durch den oft damit verbundenen Alkoholabusus erklärt werden. Es fand sich in unserer Untersuchung ein starker Zusammenhang zwischen pathologischer Leberfunktion, v.a. repräsentiert durch erhöhte Werte von ASAT und ALAT sowie schlechterem Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben.

Besonders eine Erhöhung des unspezifischen Entzündungsmarkers CRP erwies sich in unserer Studie, sowohl in den uni- als auch multivariaten Analysen, als prognostischer Marker für Overall- und Recurrence-free-survival. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen anderer Studien, wo ein erhöhter CRP-Wert ebenfalls mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert ist (Khandavilli et al. 2009, Chen et al. 2011). Die Erhöhung dieses Entzündungsparameters im Zusammenhang mit dem Auftreten von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich passt zur Theorie einer möglichen chronischen Inflammation im Rahmen von malignen Erkrankungen (Kruse et al. 2010, Kruse et al. 2011).

Hypothese 2

Die Komorbidität hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose (im Sinne von Overall- und Recurrence-free-survival) von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

In Übereinstimmung mit anderen Studien kann bestätigt werden, dass mehr als ein Drittel der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren durch Komorbiditäten relevant betroffen sind (Alho et al. 2007, Borggreven et al. 2005). In unserer Untersuchung hatten z.B. 35% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Charlson-Komorbiditätsindex ≥ 5 . Ähnliche Ergebnisse ergeben sich auch bei der Nutzung anderer Komorbiditäts-Scores, z.B. dem ACE27-Score, welcher zusätzlich einen möglichen Alkoholkonsum erfasst (Sanabria et al. 2007). Hier findet man in einer großen Studie über Niederländische Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine Komorbidität von 36% (Datema et al. 2010) und von 39% in einer amerikanischen Studie mit 183 Patienten (Yung und Piccirillo 2008). Eine Spanische Studie, welche vor allem Larynx-Karzinome untersucht hat, gibt ebenfalls einen Charlson-Komorbiditätsindex von ≥ 5 bei 40% ihrer Patienten an (Gimeno-Hernandez et al. 2011). Ähnlich wie in den o.g. Studien ist auch in unserer Untersuchung die Assoziation zwischen hohen Komorbiditätsraten und Nikotin- sowie Alkoholabusus anzunehmen.

Eine Assoziation zwischen Ernährungsstatus, repräsentiert durch einen geringen BMI, und Overall-survival konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Hier findet sich auch eine Übereinstimmung mit einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse von prospektiven Studien, wo ebenfalls keine Assoziation zwischen geringem BMI und erhöhter Sterblichkeit bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nachgewiesen werden konnte (Gaudet et al. 2010).

Fasst man die Ergebnisse unserer uni- und multivariaten Analysen zusammen und berücksichtigt vor allem die klassischen Prognosefaktoren wie z.B. Tumorausdehnung, ist der Charlson-Komorbiditätsindex einer der stärksten Prädiktoren für das Gesamtüberleben und auch für das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Dies bestätigen auch die Untersuchungsergebnisse anderer Studien (Hall et al. 2000, Liu et al. 2010).

7. Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend bestätigen die dargelegten Ergebnisse, dass prätherapeutisch erhobene pathologische Laborwerte eines Routine-Laborprofils prognostische Relevanz haben können. Besonders eine Anämie, die Erhöhung des unspezifischen Entzündungsparameters CRP sowie pathologische Leberfunktionswerte scheinen hier für das Outcome eine Rolle zu spielen.

Desweiteren zeigen die Daten, dass die Komorbidität einen großen Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren hat. Dennoch wird durch den Charlson-Komorbiditätsindex nur zum Teil die Bedeutung der Laborwerte wiedergegeben. Das bedeutet, dass dieser Index nicht das große Spektrum aller Erkrankungen, die durch Laboruntersuchungen aufgedeckt werden können, widerspiegelt. Aus diesem Grund könnte die Komorbidität für die einzelnen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren umfassender beschrieben werden, wenn abgesehen von einem Komorbiditätsindex auch einige Parameter des prätherapeutischen Routine-Laborprofils mit in die Beurteilung der Komorbidität und ihre Beziehung zum Gesamtüberleben einfließen würden.

Hier sind in Zukunft sicher zusätzliche, vor allem prospektive, Untersuchungen nötig, um die Datenlage weiter zu verbessern. Perspektivisch wäre damit eine Therapieoptimierung entsprechend der vorliegenden Komorbidität und anhand der Laborwerte individuell für den einzelnen Patienten möglich. Dies wiederum könnte helfen, Therapienebenwirkungen und dadurch bedingte Einschränkungen der Lebensqualität zu minimieren. Von Vorteil wäre bei Mundhöhlenkarzinomen und Oropharynxkarzinomen auch, den HPV-Status zu erfassen, was mittlerweile Routine in der Jenaer HNO-Klinik ist. Patienten mit diesen Tumorlokalisationen weisen, unabhängig von der gewählten Therapie, eine bessere Prognose auf als Patienten mit HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren. HPV-positive Patienten sind in der Regel jünger und gesünder als HPV-negative Patienten, so dass bei HPV-positiven Patienten neben einer geringeren Komorbidität auch weniger Veränderungen bei den Laborwerten zu erwarten sind.

8. Literaturverzeichnis

Danksagung

Mein herzlichster Dank gebührt Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, dem Chefarzt der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Jena, für die Vergabe des Themas sowie die stets schnelle und umfassende Unterstützung und Betreuung beim Auswerten der Daten und Verfassen der Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei PD Dr. med. Claus Wittekindt, leitendem Oberarzt der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Gießen, für die Hilfe bei der Datenerhebung und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Auch Frau Dipl.-Math. Antje Brandstädt, Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Statistik der Universität Jena, gebührt mein Dank für ihre Hilfe und sachverständige Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung, vor allem für die ausführliche Beratung zu den Möglichkeiten der multivariaten Analyse.

Außerdem danke ich meiner Familie, besonders meinen Eltern und meinem Mann, sowie meinen Freunden und Kollegen, von denen mir jederzeit Unterstützung und Verständnis entgegengebracht wurde und die mich stets neu zu motivieren wussten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Peter, Franziska (geb. Undeutsch)
wohnhaft in	Burgstraße 1, 99817 Eisenach
geboren am	05.01.1986
geboren in	Meerane
Eltern	Thomas Undeutsch, Diplom Ingenieur Katharina Undeutsch, Zahnarzthelferin
Geschwister	keine
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Marcel Peter, keine Kinder

Schulische Ausbildung

1992 – 1996	Grundschule Oberwiera
1996 – 2004	Europäisches Gymnasium Waldenburg
2004	Abitur

Berufliche Ausbildung

01.10.2004	Studium der Humanmedizin (FSU Jena)
2006	1. Staatsexamen Humanmedizin
17.08.2009 – 16.07.2010	Praktisches Jahr
ab 2009	Beginn der Promotionsarbeit
15.02.2011	Erhalt der Approbation
01.04.2011 – 31.12.2011	Promotionssemester (FSU Jena)
seit 01.01.2012	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe am St. Georg Klinikum Eisenach

Jena, den 29.10.2012

Franziska Peter

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius und PD Dr. med. Claus Wittekindt sowie Dipl.-Math. Antje Brandstädt.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 29.10.2012

Franziska Peter